



Europäisches Patentamt

(19) European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Publication number:

0 080 053
A1

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 82109250.9

(51) Int. Cl.³: C 07 D 249/08, A 61 K 31/41

(22) Date of filing: 07.10.82

(30) Priority: 20.10.81 GB 8131657

(71) Applicant: GRUPPO LEPETIT S.P.A., 8, Via Roberto Lepetit, I-20124 Milano (IT)

(43) Date of publication of application: 01.06.83
Bulletin 83/22

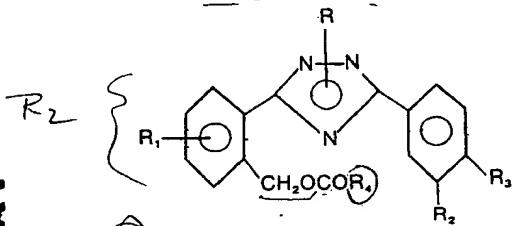
(72) Inventor: Galliani, Giulio, 1, Via Biancamano, Monza (Milano) (IT)
Inventor: Omodei-Sale, Amedeo, 57, Via Papa Giovanni XXIII, Voghera (Pavia) (IT)
Inventor: Consonni, Pietro, 18, Via Angera, Milano (IT)
Inventor: Assandri, Alessandro, 11, Via Cesare Battisti, Mariano Comense (Como) (IT)

(84) Designated Contracting States: AT BE CH DE FR GB IT
LI LU NL SE

(54) 3,5-Diphenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity, pharmaceutical compositions thereof and process for their preparation.

closest

(57) 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity of the following formula



wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group R₄CO- wherein R₄ is an aliphatic saturated or unsaturated hydrocarbyl containing from 1 to 20 carbon atoms, R₁, R₂ and R₃ each independently are selected from hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy or R₂ and R₃ together may represent a methylenedioxy group, and R₄ is an aliphatic saturated or unsaturated hydrocarbyl group of from 1 to 20 carbons, with the proviso that when R is hydrogen or an R₄CO- group wherein R₄ contains 4 or less carbon atoms, R₄ must contain 5 or more carbons.] proviso

EP 0 080 053 A1

These compounds have proven to be highly effective in terminating pregnancy in several animal species after a single parenteral injection.

3,5-DIPHENYL-1H-1,2,4-TRIAZOLES WITH CONTRAGESTATIONAL
ACTIVITY, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF AND
PROCESS FOR THEIR PREPARATION

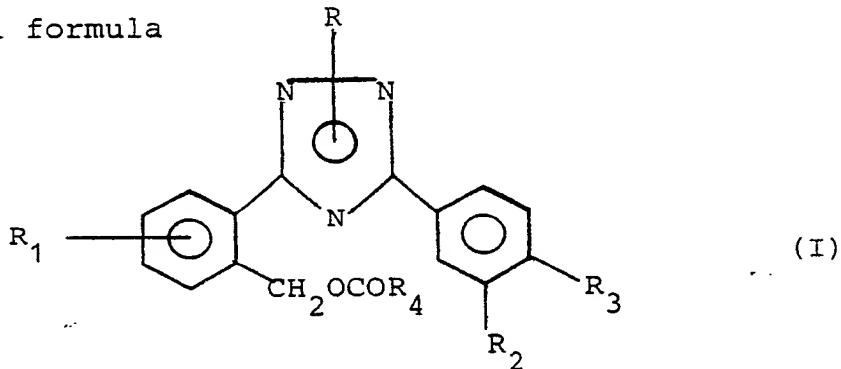
5

The present invention relates to a new class of 3,5-di-phenyl-1H-1,2,4-triazoles with contragestational activity,

10 to the pharmaceutical compositions containing them and to the process for their preparation.

More particularly the compounds which are the first object of the present invention have the following general formula

15



20

wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group R_5CO- wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl containing from 1 to 20 carbon atoms,

25 (R_1, R_2) and (R_3) , each independently, are selected from hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy or R_2 and R_3 taken together may represent a methylenedioxy group, and R_4 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl group of from 1 to 20 carbon atoms, with the

30 proviso that when R is hydrogen or an R_5-CO group

wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms, R_4 must contain 5 or more carbons.

For the scope of the present invention the term "aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl", designates straight or branched alkyl, alkenyl and alkynyl groups, which may contain more than one double or triple bond. The terms "lower alkyl" and "lower alkoxy" refer to straight or branched alkyl and alkoxy groups having 10 1,2,3 or 4 carbon atoms.

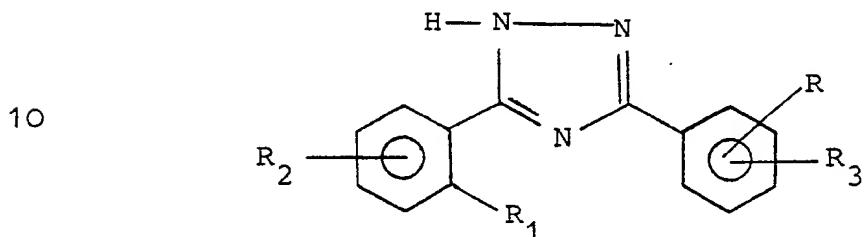
A preferred group of compounds of the present invention comprises those compounds of formula I wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or an R_5 -CO group 15 wherein R_5 is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms, R_1 is hydrogen, R_2 is a lower alkoxy group, R_3 is selected from hydrogen, lower alkyl or lower alkoxy, or R_2 and R_3 taken together represent a methylenedioxy group, and R_4 is an aliphatic 20 saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

A most preferred group of compounds of the present invention comprises those compounds of formula I wherein R is hydrogen, R_1 is hydrogen, R_2 is methoxy or ethoxy, R_3 is hydrogen, methyl, methoxy, or ethoxy, or R_2 and 25 R_3 taken together represent a methylenedioxy group, and R_4 is an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 14 carbon atoms.

The compounds of the present invention have proven to be 30 highly effective agents for the termination of pregnancy

in several animal species after a single parenteral injection.

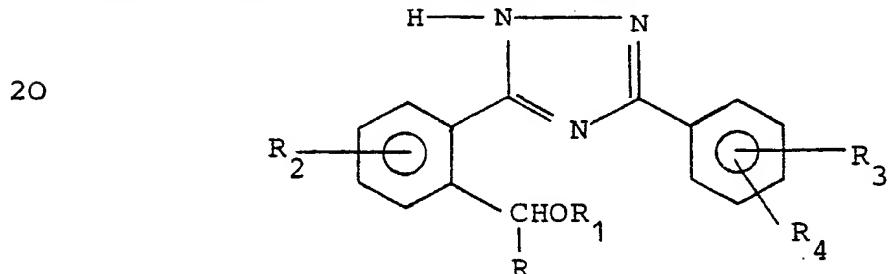
3,5-Diphenyl-triazoles with contragestational activity are
5 already known from the prior-art, more particularly
Belgian patent 866,728 describes a class of 3,5-disub-
stituted-1,2,4-triazoles of the formula



characterized by the presence of a lower alkyl group
15 at the ortho position of one of the phenyl rings (R_1 is defined as a (C_1-C_4) alkyl group).

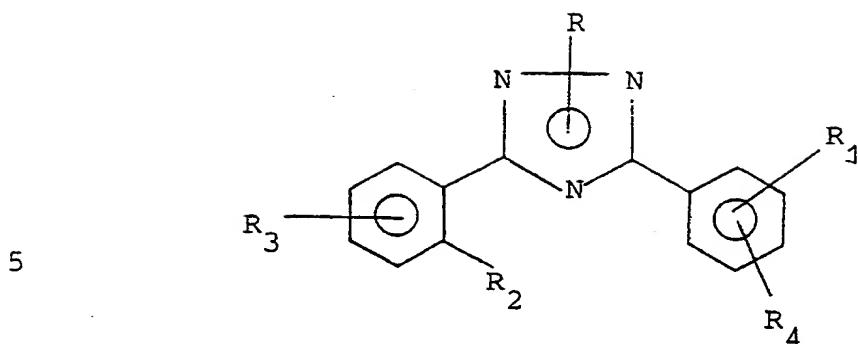
European patent application publication No. 11,129

describes 1,2,4-triazole derivatives of the formula



25 wherein R represents hydrogen or methyl and R_1 stands for hydrogen or (C_1-C_4) alkyl or R and R_1 taken together may represent an additional bond between the carbon and the oxygen atoms.

Finally, Belgian patent 879,732 describes a class of
30 compounds of the formula



wherein, inter alia, R represents hydrogen or a group R₅-CO wherein R₅ may represent a (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)al-
10 kenyl or (C₂-C₄)alkynyl group and R₂ stands for the group -CH₂-OR₈ wherein R₇ is hydrogen or methyl and R₈ is R₅-CO.

In the above references, pharmacological data showing the high contragestational effectiveness of representative
15 compounds of the above classes, following multiple dose treatments (5 days), were reported. However, the compounds described in the above patents and patent application, when tested according to a single dose treatment sche-
dule, resulted to below active, requiring for pregnancy
20 arrest doses much higher than the present compounds.

The compounds of the present invention make up a class of new non-hormonal, non-prostaglandin like, post-coital, post-implantation antifertility agents particularly
25 useful for terminating pregnancy in mammals following a single dose treatment.

They were found to be effective at very low doses, in some instances ranging between one twentieth and one thirtieth of the dose of prior-art compounds required
30 in the same test.

The pregnancy-terminating activity of the compounds of the present invention has been assessed by carrying out experiments in rats. In particular, female Sprague Dawley rats weighing 200-230 g were mated and the presence of sperm in the vagina was taken as evidence of mating. The day the sperm was detected, was considered day one of pregnancy. Pregnancy was later confirmed at the time of autopsy by the presence of implantation sites in the uterus.

10 Test compounds dissolved in sesame oil containing 20% benzyl benzoate (or suspended if insoluble), were administered subcutaneously, in a single injection, on day 7 of gestation. The animals were then autopsied on day 16 of pregnancy and the uteri were examined for evidence 15 of pregnancy (implantation sites, fetal resorption or live fetuses), hemorrhage, and evidence of abnormalities of the uterus, placenta or fetuses.

The compounds were tested at different doses in order to study the dose-activity relationship and their activity 20 has been expressed in following Table I as ED₅₀ values. These values identify the dose levels which terminate pregnancy (absence of live fetuses) in 50% of the treated animals. For comparison purposes, below the dashed line, the ED₅₀ of some related triazoles previously disclosed (Belgian patents 866,728 and 879,732 and European patent application publication No. 11,129), 25 are reported.

TABLE I

PREGNANCY TERMINATION ACTIVITY IN RATS AFTER A SINGLE
SUBCUTANEOUS INJECTION AT DAY 7 OF GESTATION

5	Compound of Example No.	ED ₅₀ mg/kg
	1	13
	2	2
	3	4
	4	2
10	6	2
	7	2
	8	10
	9	7
	10	4
15	11	8
<hr/>		
	5-(2-Hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 1 of European patent application Publication No. 11,129	40 (given suspended instead of dissolved)
20		
	5-(2-Ethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 13 of Belgian patent 866,728	35
25		
	5-(2-Acetoxyethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole described in example 24 of Belgian patent 879,732	50
30		

For use in terminating pregnancy, the compounds of the present invention are embodied into injectable dosage forms and administered subcutaneously or intramuscularly.

Such compositions are formulated using a
5 non-aqueous vehicle. As an example oils of vegetable origin or fat esters such as sesame oil, corn oil, peanut oil, cotton seed oil, and ethyl oleate can suitably be employed.

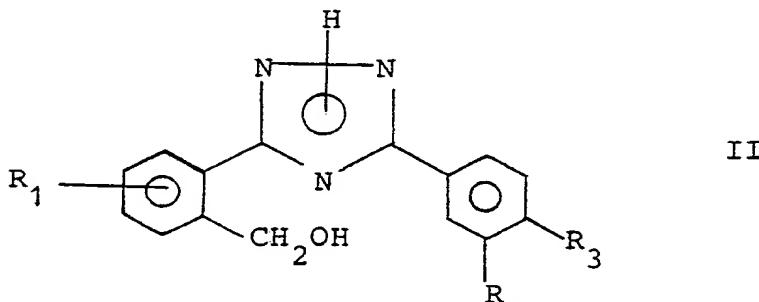
Other oily vehicles may as well be used provided that
10 they are safe in the volume administered and do not interfere with the therapeutic efficacy of the preparation.

As known to the art skilled man, these preparations may also contain antimicrobial agents, to prevent growth
15 of microorganisms in the preparation, and antioxidants, essentially to prevent the development of rancidity of the oily vehicle.

These dosage forms in general contain from 1 to 10%
(w/v) of active principle, where the optimum ratio
20 depends on the selected dose and the species and size of the animal to be treated.

The compounds of the present invention can be prepared starting from the corresponding 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II

5



10

through acylation procedures.²

15

More particularly, when compounds of formula I are desired wherein R is a group R₅-CO wherein R₅ has the same meaning as R₄, the acylation reaction is preferably carried out by treating the 2-hydroxymethylphenyl derivative II with an excess over the stoichiometric of a suitably selected acylating agent of formula R₄-COX wherein X is a halogen atom, preferably chlorine, or the group R₄-CO-O-.

20

The reaction is carried out in the presence of an acid binding agent, e.g. a tertiary organic nitrogen base, such as for instance, trimethylamine, triethylamine, pyridine, pycoline, collidine and analogs, at a temperature which may vary from room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction may run either in the absence or in the presence of an organic solvent. If employed, preferred organic solvents are selected from dioxane, tetrahydrofuran, methylenechloride, 1,2-dichloroethane, benzene and the like.

25

It has also been observed that the tertiary base may act as the solvent as well.

30

If desired, the N,O-diacyl derivatives thus obtained, may be subjected to a mild alkaline hydrolysis thus yielding the corresponding compounds I wherein R is hydrogen.

- 5 In the actual practice, the hydrolysis is carried out by contacting a molar proportion of the predetermined triazole substrate with about two molar equivalents of a mild alkaline agent, e.g. diluted aqueous sodium or potassium bicarbonate, in the presence of an organic
- 10 solvent, e.g. dioxane, tetrahydrofuran and analogs, at a temperature comprised between room temperature and the boiling temperature of the reaction mixture.
- Alternatively, compounds of formula I wherein R is hydrogen may also be prepared by using only one molar
- 15 proportion of the acylating agent per mole of starting 2-hydroxymethylphenyl triazole and optionally transforming the small amount of N,O-diacyl derivative which forms, into the desired O-acyl derivative by transesterification with methanol and alkali metal carbonates.
- 20 However, a preferred method for selectively acylating the hydroxymethyl group consists in reacting the starting compound of formula II with one molar proportion or a slight excess of the suitably selected acylating agent and a tertiary organic nitrogen base,
- 25 as seen above, in the presence of catalytic amounts of 4-dimethylamino-pyridine.

Compounds of formula I wherein R is a group R_5-CO wherein R_5 is different from R_4 are then prepared, if

30 desired, from the corresponding compounds of formula I wherein R is hydrogen, prepared as described above,

by following the general method described before but using, as the acylating agent, a suitably selected acyl halide or anhydride of formula R_5-COY wherein Y stands for a halogen atom or the group $-O-CO-R_5$.

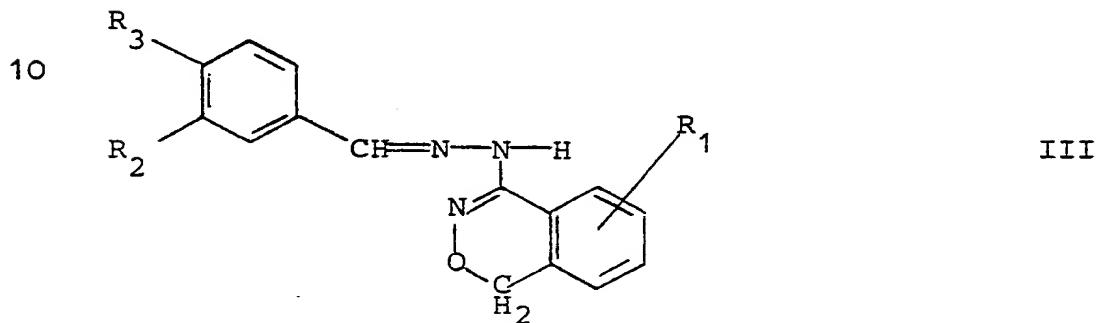
- 5 Also in this case the reaction requires the presence of an acid binding agent as seen above , while the presence of a solvent is not strictly necessary. However, when a solvent is employed it is generally selected from anhydrous inert organic solvents,e.g. benzene,
10 toluene, methylene chloride, dioxane, tetrahydrofuran, or mixtures thereof.

According to what is known from the chemical literature (see Kubota and Uda, Chem. Pharm. Bull. 23(5), 955 (1975) ,
15 the 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles of formula I wherein R is hydrogen, are to be regarded as a mixture of two tautomeric forms, i.e. those in which the hydrogen atom is located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms. At ordinary temperature, these forms
20 are in a state of dynamic equilibrium, i.e. they rapidly exchange into each other, and, depending on the nature of the substituents at the 3 and 5 positions, a form may predominate on the other one. However, for numbering purposes, in these N-unsubstituted triazoles the phenyl
25 group bearing the $-CH_2OCOR_4$ substituent is conventionally assigned the position 5 and the other the position 3. When, according to the acylation procedures seen above, compounds of formula I wherein R is other than hydrogen are prepared, they may be obtained as single compounds
30 wherein the substituent R is located on one only of the

two adjacent nitrogen atoms, as well as a mixture of the two possible isomers. In any case, if a mixture of isomers, which possesses the same degree of anti-re-productive activity of the single compounds is obtained,
5 this can be separated into the single components by means of known chemico-physical techniques. An example illustrating the way a mixture can be resolved into the single components is the fractional crystallization, which is based on the different solubilities of
10 the components in a predetermined solvent at different temperatures. Suitable solvents which may be advantageously employed in this method are selected from hexane, ethyl acetate, (C_1-C_4) alkyl ethers, methylene chloride, light petroleum and mixtures thereof. A further illustrative example is represented by the column chromatography on non-acid, buffered supports, e.g.
15 pH 7 buffered silica-gel. A third illustrative example is represented by the preparative high pressure liquid chromatography (preparative HPLC), which is carried out by employing suitable columns, as an example silica-gel esterified with octylsilane or octadecylsilane. Other obvious procedures useful for resolving a mixture of isomers into the single components are intended to fall within the scopes of the invention.
20 In numbering these N-substituted triazoles, the nitrogen atom bearing the substituent R is conventionally assigned the number 1 and the adjacent nitrogen atom the number 2.

The 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II, used as starting materials in the process of the present invention, can be prepared by different methods generally known in literature. As an example the method described in European patent application publication No. 11,129
5 can suitably be employed.

This method consists in the rearrangement of hydrazones of substituted benzaldehydes with 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxazines of formula III



15 wherein R_1 , R_2 , and R_3 are as defined above.

This rearrangement simply occurs by refluxing the hydrazone III in a high boiling inert organic solvent, such as for instance, xylene, N,N-dimethylformamide, and halogenated aromatic hydrocarbons, for about 30 minutes and then
20 recovering the compound II by filtration.

Another suitable method for the preparation of the 2-hydroxymethylphenyl derivatives of formula II, consists in the oxidation of the corresponding 2-methylphenyl triazoles, either directly to the alcohol II or to the corresponding carboxylic acid followed by a reduction of this
25 latter to the alcohol II.

In the former case, ceric ammonium nitrate or silver (II)

oxide are the oxidizing agents which may be suitably employed, while in the latter, the oxidative step is carried out with any of the several oxidizers known in the art to transform a methyl group on an aromatic ring to a -COOH group, such as permanganate, nitric acid, and dichromate, and the reductive step is easily performed with a metal hydride.

5 Alternatively, the starting compounds of formula II can be prepared by following the process summarized in

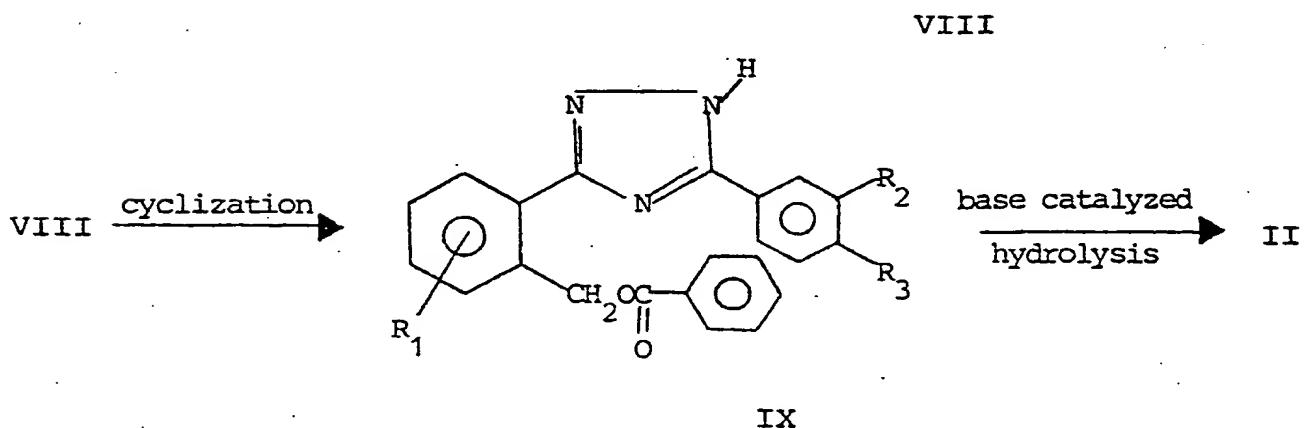
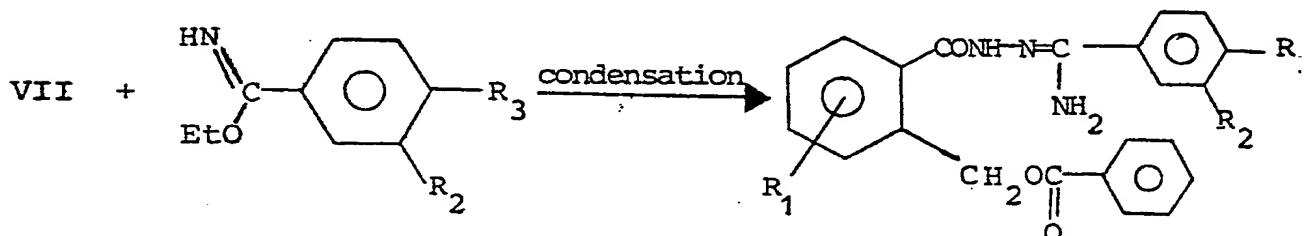
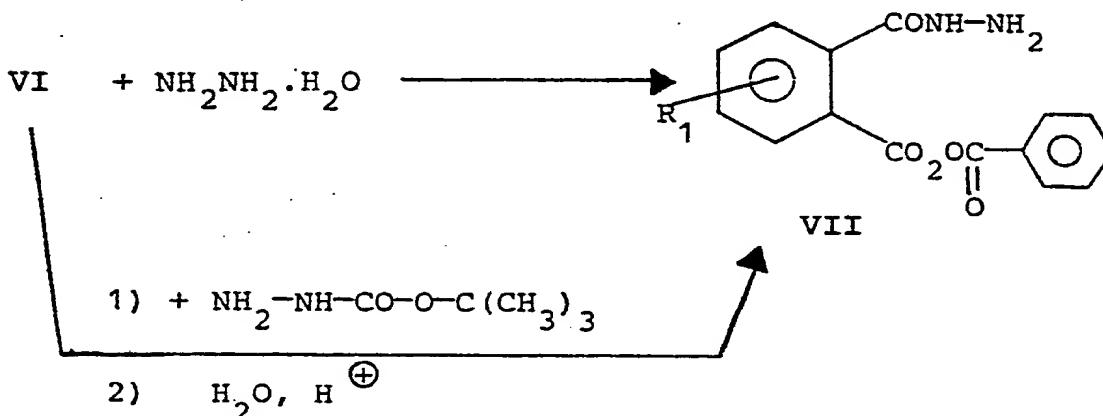
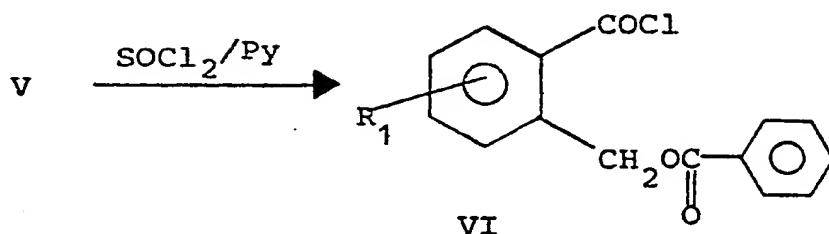
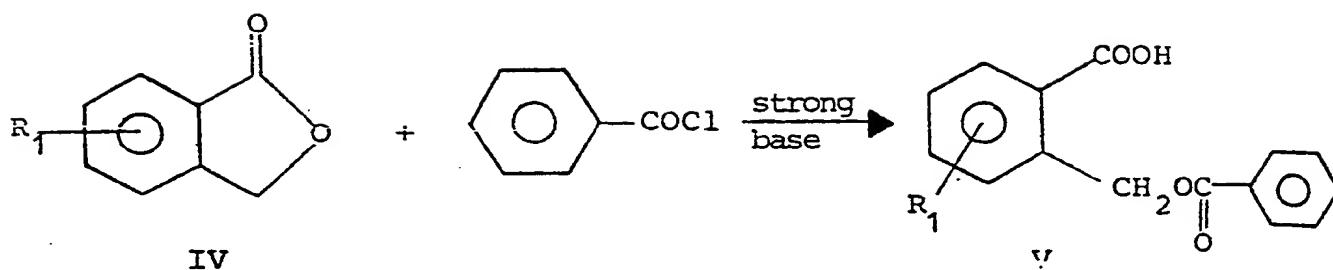
10 the following scheme:

15

20

25

30



The first steps of the above process consist in the opening of the phthalide derivative IV with benzoyl chloride followed by the transformation of the acid V into the corresponding chloride VI by reaction with thionyl chloride in an inert high boiling organic solvent, in the presence of pyridine.

5 The acid chloride VI is then transformed into the corresponding hydrazide VII either directly by reaction with hydrazine hydrate, or by reaction with t-butylcarbazate followed by acid hydrolysis. Condensation of 10 the obtained hydrazide with a suitably selected imino-ester yields the benzamidrazone VIII which easily cyclizes, by heating in an inert high boiling organic solvent and distilling off the water which 15 forms, to the corresponding benzoyloxymethylphenyl-triazole IX which is finally subjected to saponification giving the desired hydroxymethylphenyl-triazole II.

20 The following examples illustrate the way of making the compounds of the invention and describe in detail some of them, but in no way they have to be construed as a limitation to the scope of the invention itself.

Example 1: 3-(3-methoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethyl-
25 phenyl)-1H-1,2,4-triazole

A solution of octanoyl chloride (4.25 ml, 25 mmole) in dioxane (10 ml) is dripped in ten minutes into a stirred suspension of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (2.81 g, 10 mmole) and triethyl-
30

amine (4.2 ml, 30 mmole) in dioxane (50 ml). After 1 hour, 8% NaHCO₃ (50 ml) is added and the reaction mixture is heated to 50°C for two hours, cooled to room temperature, diluted with water (60 ml) and extracted with methylene chloride. The organic extracts are washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness yielding a raw residue which is purified by silica-gel column chromatography eluting with a mixture 0% to 10% ethyl acetate in toluene and crystal-10 lized from isopropyl ether/petroleum ether. Yield: 56.5%. M.p. 61°C and 87°C (as a mixture of crystal forms).

Example 2: 5-(2-dodecanoyloxymethylphenyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-1,2,4-triazole

15 The compound of the title has been prepared by following the same procedure described in the foregoing example but using dodecanoyl chloride instead of octanoyl chloride and a mixture of ethyl ether/petroleum ether instead of 20 isopropyl ether/petroleum ether as the crystallization solvent. Yield: 59.5%. M.p. 45°C and 57°C (as a mixture of crystal forms).

Example 3: 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethylphenyl)-25 -1H-1,2,4-triazole

A mixture of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-ethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (2.36 g, 8 mmole) and octanoyl chloride (1.6 ml, 9.4 mmole) in 1,2-dichloroethane (24 ml) 30 is heated to the reflux temperature with stirring. When

the reaction, which is followed by thin layer chromatography (silica-gel plates, toluene: ethyl acetate 1:1), is complete, the reaction mixture is cooled to room temperature and methanol (8 ml) is added. Then an excess of 5 NaHCO_3 (1.21 g, 14.4 mmole) is added to neutralize the hydrochloric acid formed during the reaction, followed, after a few minutes, by anhydrous K_2CO_3 (0.062 g, 0.45 mmole). When the partial transesterification of the N,O-diacyl derivative into the desired monoacyloxy one 10 is complete, the reaction mixture is diluted with water (20 ml), the organic phase is separated and the aqueous one is extracted with methylene chloride (2×10 ml). The organic extracts are combined, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness giving 15 a raw residue which is purified by crystallization from hexane. Yield: 61%. M.p. $87 - 89^\circ\text{C}$.

The following compounds have been prepared according to the method described in the foregoing example but using 20 the reactants indicated between parenthesis:

Example 4: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and decanoyl 25 chloride). Yield: 35%. M.p. $88-90^\circ\text{C}$ (from ethyl ether/petroleum ether).

Example 5: 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(2-octanoyloxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and 30

octanoyl chloride). Yield: 75.1%. M.p. 76°C and 85°C
(from ethyl ether/petroleum ether).

Example 6: 5-(2-dodecanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dime-
5 thoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethyl-
phenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and
dodecanoyl chloride). Yield: 63.5%. M.p. 89-91°C (from
ligroine).

10 Example 7: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3-ethoxy-
phenyl)-1H-1,2,4-triazole

Triethylamine (3.4 ml, 24 mmole) and 4-dimethylamino-
pyridine (0.275 g, 0.22 mmole) are added to a suspension
15 of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-ethoxyphenyl)-1H-1,2,4-
-triazole (6.5 g, 22 mmole) in 1,2-dichloroethane
(40 ml). Then a solution of decanoyl chloride (5.3 ml,
27 mmole) in 1,2-dichloroethane (10 ml) is dripped
into the above mixture with stirring. The reaction
20 mixture is then allowed to stand at room temperature
for one night, washed with water (35 ml) first, then
with 3% HCl (two 35-ml portions) and finally with water
up to neutral reaction. The organic solution is then
dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness yielding
25 a raw residue which is crystallized from hexane/ethyl
ether 5/1. M.p. 81-83°C. Yield: 85.9%.

By following the same procedure described above but using
proper reactants, indicated between parenthesis, the
30 following compounds have been prepared:



Example 8: 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole and decanoyl chloride). Yield: 67.7%. M.p. 83-86°C (from ligroine).

5

Example 9: 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hexanoyloxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (from 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hydroxymethylphenyl)-1H-1,2,4-triazole and hexanoyl chloride). Yield: 69.5%. M.p. 93-95°C (from ethyl ether/petroleum

10 ether).

The preparation of the compounds described in examples 3, 4, and 6 has been repeated by following the procedure described in example 7 with the following percent yields: 85.7, 73.3, and 84% respectively.

15 Example 10: 1-acetyl-3(5)-(2-decanoyloxymethylphenyl)-
-5(3)-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole

20 A solution of 5-(2-decanoyloxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (0.4 g, 0.86 mmole) described in example 9, and acetic anhydride (0.097 ml, 1.02 mmole) in benzene (10 ml) is heated to the reflux temperature for three hours.

25 Acetic anhydride (two 0.0485 ml and one 0.025 ml portions) is added at two hour intervals while the reaction mixture is heated to reflux for an overall reaction time of 10 hours.

The reaction mixture is then concentrated to dryness, 30 taken up with benzene and concentrated again. The raw

residue is triturated with hexane, recovered by filtration and dried under vacuum yielding 0.2 g of the compound of the title. M.p. 57°C.

5 Example 11: 1-hexanoyl-3(5)-(2-hexanoyloxymethylphenyl)-
-5(3)-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole

A solution of 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (0.281 g, 1 mmole), triethylamine (0.28 ml, 2 mmole), and hexanoylchloride (0.42 ml, 3 mmole) in methylene chloride (15 ml) is stirred at room temperature for 1 hour, then a few crystals of dimethylaminopyridine are added. After 30 minutes the reaction mixture is diluted with methylene chloride (10 ml), washed with water first (two 10-ml portions), dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. To the obtained oily residue (0.360 g) petroleum ether is added and the solid which forms, which consists of the mono-acyl derivative, is separated by filtration, while the filtrate which contains the di-acyl derivative is concentrated to dryness. This operation is repeated three times yielding 0.120 g of the compound of the title, as an oily product.

Example 12: 1-dodecanoyl-3(5)-(2-dodecanoyloxyethylphenyl)-5(3)-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-
-1,2,4-triazole

5 The compound of the title has been prepared by following substantially the same procedure described in the foregoing example but using dodecanoyl chloride instead of hexanoyl chloride.

Once the oily residue is obtained, it is applied to a
10 silica-gel column prepared in toluene. The column is developed with a mixture toluene/ethyl acetate wherein the percentage of ethyl acetate increases, starting from zero, by 2% every 300 ml. The compound of the title is recovered by collecting the 10% ethyl acetate fractions.
15 M.p. 50-53°C (from ligroine).

Preparation of the starting compounds of formula II:

A) 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-
20 1,2,4-triazole

A suspension of 16 g of 4-/2-(3-methoxybenzylidene)hydrazino-1H-2,3-benzoxazine in 160 ml of anhydrous xylene is refluxed for 45 minutes and then cooled to about 0°C. The solid which precipitates is recovered by filtration
25 and recrystallized from ethanol yielding 14.7 g of the compound of the title. M.p. 157-59°C.

B/ 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-
-1,2,4-triazole

- 1) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid (V : $R_1 = H$)
Phthalide (134 g, 1 mole) is dissolved in 20% NaOH (715 ml, 3.58 mole) by heating the mixture to about $60^\circ C$. The obtained solution is diluted with water (750 ml) and 5 ice (5 kg). Benzoyl chloride (151 ml, 1.3 mole) is added in 10 minutes with vigorous stirring and about 1 hour later the pH of the reaction mixture is brought to 2.5 by the addition of 10% HCl (750 ml). The solid which is collected by under vacuum filtration is washed carefully 10 with warm water (4×1500 ml) and crystallized from ethanol/water 7/3 (800 ml), yielding 98.2 g of 2-benzoyloxymethylbenzoic acid. M.p. $118-124^\circ C$.
- 2) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid chloride (VI : $R_1 = H$)
15 Anhydrous pyridine (24.4 ml, 0.3 mole) is added to a suspension of 2-benzoylmethylbenzoic acid (76.9 g, 0.3 mole) in anhydrous toluene (225 ml). Then thionyl chloride (323 ml, 4.5 mole) is added in 30 minutes and the reaction mixture is gradually heated to $80^\circ C$. After 20 minutes at this temperature, the reaction mixture is concentrated to dryness under vacuum and the solid residue is extracted with anhydrous toluene at $60^\circ C$ (two 500-ml plus two 250-ml portions). After evaporating off the organic solvent, the solid is triturated with 25 hexane (250 ml) giving 78.2 g of the acid chloride VI. M.p. $51-52^\circ C$.
- 3) 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide (VII: $R_1 = H$)
 - a) A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl chloride (79.7 g, 0.29 mole) in methylene chloride (230 ml) is slowly added to a stirred solution of 98% hydrazine

hydrate (58 ml, 1.16 mole) in 95% ethanol (230 ml) cooled to 0°C.

The obtained reaction mixture is stirred at room temperature for two hours, then the lower phase is separated, and the upper one is extracted with methylene chloride (two 50-ml portions). The combined methylene chloride extracts are washed with an aqueous solution saturated with NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The obtained residue is crystallized from methylene chloride/isopropyl ether yielding 58.4 g of 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide. M.p. 128-30°C.

b) A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl chloride (2.75 g, 0.01 mole) in methylene chloride (5 ml) is dripped into a solution of t-butylcarbazate (1.32 g, 0.01 mole) and triethylamine (2.12 ml, 0.015 mole) in methylene chloride (10 ml) and the reaction mixture is stirred at room temperature for two hours. 37% HCl (8.8 ml) and methylene chloride (10 ml) are added and the mixture is stirred for an additional hour at room temperature. Then the pH of the reaction mixture is brought to 8 by the addition of 30% NaOH, the organic phase is separated and the aqueous one is extracted with methylene chloride (2 x 10 ml). The organic extracts are combined, washed, dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The residue thus obtained is crystallized from a mixture of methylene chloride/isopropyl ether 1:2 (60 ml) yielding 1.86 g of pure 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide. M.p. 132-33°C.

4) 2-benzoyloxymethylbenzoic acid /amino(3-methoxyphenyl)methylene₁hydrazide (VIII: R₁=R₃=H, R₂=-OCH₃)
A solution of 2-benzoyloxymethylbenzoyl hydrazide (2.97 g, 11 mmole) and 3-methoxybenzimidic acid ethyl ester (2.17 g, 12.1 mmole) in sym-dichloroethane (30 ml) is heated on an oil bath to 90° C. After 1½ hour, the temperature is increased to 110° C and about 15 ml of the solvent is distilled off. The reaction mixture is then cooled to room temperature, and the precipitate is recovered by filtration, washed with methylene chloride and dried under vacuum yielding 3.8 g of benzamidrazone VIII. M.p. 173-74° C.

5) 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (IX: R₁=R₃=H, R₂=-OCH₃)
A suspension of the benzamidrazone obtained in paragraph 4) above, in ten volumes of xylene is heated to the reflux temperature while water which forms is separated off as a binary azeotrope. After one hour the reaction mixture is cooled to room temperature and the precipitate is recovered by filtration and dried under vacuum yielding 3.05 g of 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole. M.p. 128-30° C.

25 6) 3-(2-hydroxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (II: R₁=R₃=H, R₂=-OCH₃)
A solution of 3-(2-benzoyloxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (37.1 g, 0.1 mole) in 10% NaOH (160 ml) and 95% ethanol (240 ml) is heated to 70° C for one hour, then ethanol is distilled off under vacuum and the reaction mixture is diluted with water (240 ml) and decolorized with activated carbon. The filtrate is brought to pH 8 by the addition of 10% HCl and stirred

at room temperature for a few hours. The solid which separates is recovered by filtration and dried under vacuum yielding 24.2 g of 3-(2-hydroxymethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole. M.p. 155-56°C.

5

The following compounds of formula II are prepared by following the same procedures described above under B/, but using the proper substituted benzimidic acid ethyl ester instead of 3-methoxybenzimidic acid ethyl ester

10 in step 4.

C/ 3-(3-ethoxyphenyl)-5-(2-hydroxymethylphenyl)-1H-
-1,2,4-triazole (M.p. 157-59°C)

15 D/ 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-
-1H-1,2,4-triazole (M.p. 184-86°C)

E/ 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-
phenyl)-1H-1,2,4-triazole (M.p. 214-16°C)

20

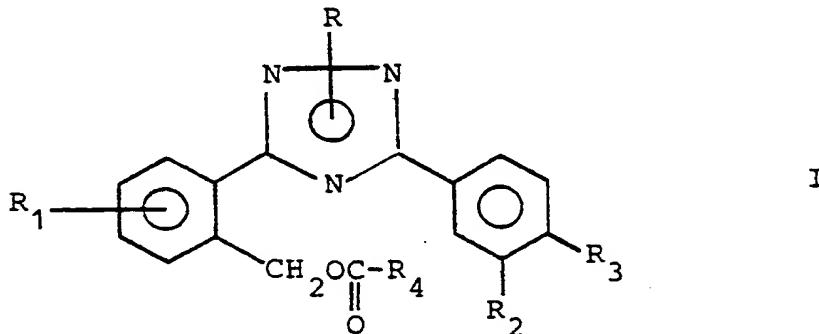
25

30

Claims for all designated countries except Austria

- 1) A 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I

5



10 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group R_5 -CO wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest containing from 1 to 20 carbon atoms, R_1 , R_2 , and R_3 , each independently, 15 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or R_2 and R_3 taken together may represent a methylenedioxy group, and R_4 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest of from 1 to 20 carbon atoms, with the proviso 20 that when R is hydrogen or an R_5 -CO group, wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms, R_4 must contain 5 or more carbons.

25 2) A compound as in claim 1 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and represents hydrogen or an R_5 -CO group wherein R_5 is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms, R_1 is hydrogen, 30 R_2 is a lower alkyl group, R_3 is selected from the group

consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or R₂ and R₃ taken together represent a methylenedioxy group, and R₄ is aliphatic saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

5

3) A compound as in claim 1 wherein

R and R₁ are hydrogen, R₂ is methoxy or ethoxy, R₃ is hydrogen, methyl, methoxy or ethoxy, or R₂ and R₃ taken together represent a methylenedioxy group, and R₄ is

10 an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 14 carbon atoms.

4) A compound as in any of the preceding claims for use as an anti-reproductive agent.

15

5) An anti-reproductive pharmaceutical composition suitable for subcutaneous or intramuscular injection, containing a compound of claim 1, dissolved or suspended in a non-aqueous pharmaceutical vehicle.

20

6) A composition of claim 5 wherein the non-aqueous pharmaceutical vehicle is selected from the group consisting of oils of vegetable origin and the fat esters.

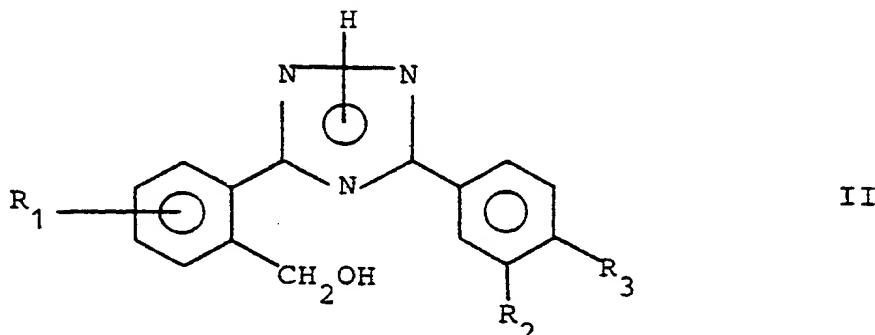
25

7) A composition as in claim 5 which contains from 1% to 10 % (w/v) of a compound of claim 1 as the active principle.

30 8) A process for preparing a compound as in claim 1 which

comprises reacting a 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-phenyl-
-1H-1,2,4-triazole derivative of formula II

5



wherein R_1 , R_2 , and R_3 are as defined in claim 1, with
10 at least the stoichiometric amount of an acylating agent
of formula R_4 -CO-X wherein X stands for a halogen atom
or the group $-O-C(=O)-R_4$, in the presence of an acid binding
agent, whereby a compound of formula I is obtained
wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are as defined in claim 1
15 and R is hydrogen or an R_5 -CO group wherein R_5 is
identical to R_4 , and when a compound of formula I is
desired wherein R is an R_5 -CO group wherein R_5 is dif-
ferent from R_4 submitting the corresponding mono-acyl
derivative of formula I, obtained as above, to common
20 acylation procedures; said process being further charac-
terized in that:

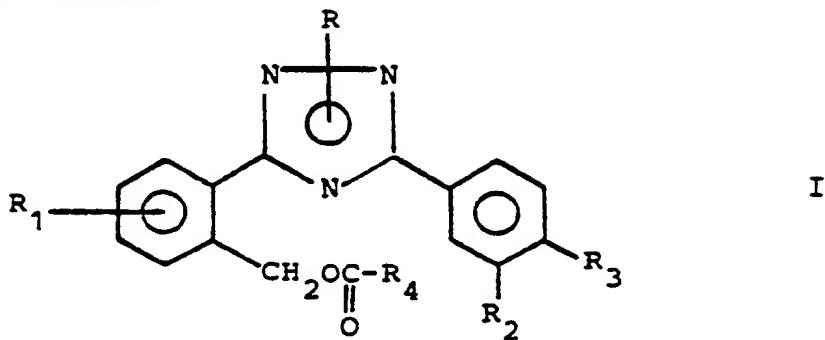
a) when the selective acylation of the hydroxymethyl
group is desired, the reaction between the starting
compound of formula II and the acylating agent is preferably
25 carried out in the presence of catalytic amounts of
4-dimethylaminopyridine, and

b) when a N,O-diacyl derivative is obtained, it may be
transformed into the corresponding mono O-acyl deriva-
tive by mild alkaline hydrolysis or by transesterifica-
30 tion.

Claims for Austria

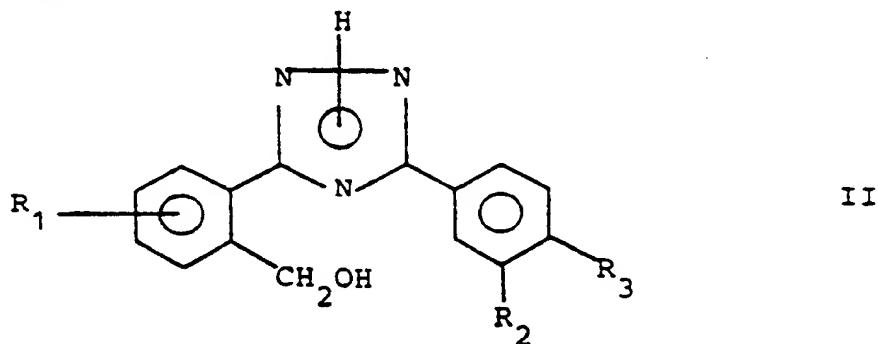
1) A process for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I

5



10 wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and may represent hydrogen or a group R_5 -CO wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest containing from 1 to 20 carbon atoms, R_1 , R_2 , and R_3 , each independently, 15 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or R_2 and R_3 taken together may represent a methylenedioxy group, and R_4 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl rest of from 1 to 20 carbon atoms, with the proviso 20 that when R is hydrogen or an R_5 -CO group, wherein R_5 is an aliphatic, saturated or unsaturated, hydrocarbyl of 4 or less carbon atoms, R_4 must contain 5 or more carbons which comprises reacting a 5-(2-hydroxymethylphenyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole derivative 25 of formula II

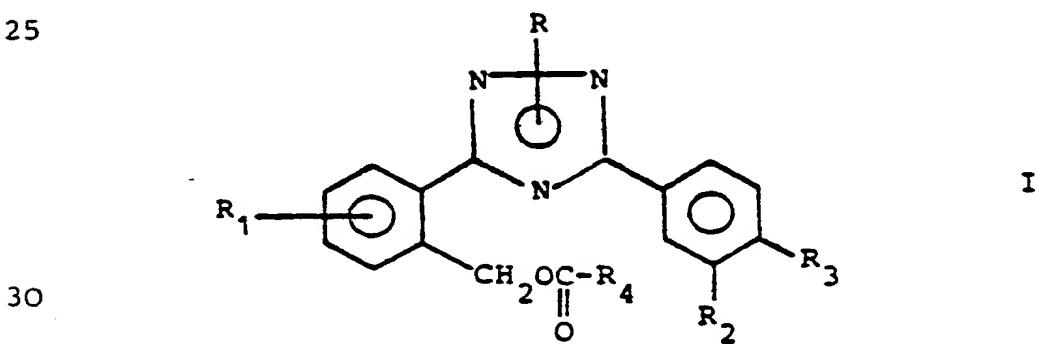
30



wherein R_1 , R_2 , and R_3 are as defined above, with at least the stoichiometric amount of an acylating agent of formula R_4-CO-X wherein X stands for a halogen atom or the group $-O-C(R_4)_2-$, in the presence of an acid binding agent, whereby a compound of formula I is obtained
5 wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are as defined above and R is hydrogen or an R_5-CO group wherein R_5 is identical to R_4 , and when a compound of formula I is desired wherein R is an R_5-CO group wherein R_5 is different from R_4 submitting the corresponding mono-acyl derivative of formula I, obtained as above, to common acylation procedures: said process being further characterized in that:

- a) when the selective acylation of the hydroxymethyl group is desired, the reaction between the starting compound of formula II and the acylating agent is preferably carried out in the presence of catalytic amounts of 4-dimethylaminopyridine, and
15 b) when a N,O-diacyl derivative is obtained, it may be transformed into the corresponding mono O-acyl derivative by mild alkaline hydrolysis or by transesterification.
20 2) A process as in claim 1 for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I

25



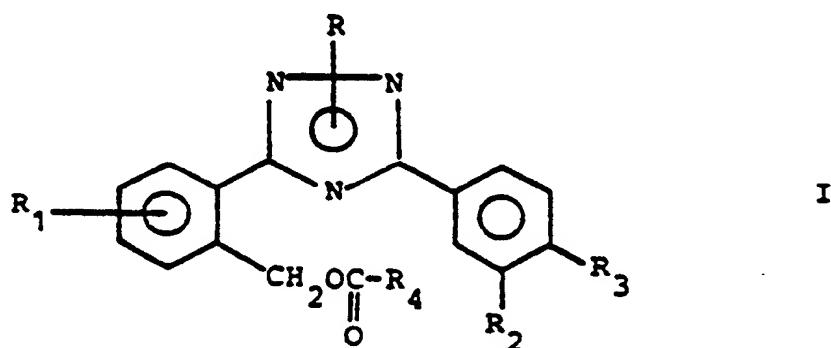
30

wherein R may be located on one or the other of the two adjacent nitrogen atoms and represents hydrogen or an R₅-CO group wherein R₅ is an aliphatic saturated hydrocarbyl rest of from 1 to 6 carbon atoms, R₁ is hydrogen, 5 R₂ is a lower alkyl group, R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and lower alkoxy, or R₂ and R₃ taken together represent a methylenedioxy group, and R₄ is aliphatic saturated hydrocarbyl rest of 5 to 20 carbon atoms.

10

3) A process as in claim 1 for preparing a 3,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole of formula I

15



20

wherein R and R₁ are hydrogen, R₂ is methoxy or ethoxy, R₃ is hydrogen, methyl, methoxy or ethoxy, or R₂ and R₃ taken together represent a methylenedioxy group, and R₄ is an aliphatic saturated hydrocarbyl group of 8 to 25 14 carbon atoms.

30



EUROPEAN SEARCH REPORT

0080053 Application Number

EP 82 10 9250

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. 3)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages		
D, A	--- EP-A-0 011 129 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claim 1; page 1 *	1, 4	C 07 D 249/08 A 61 K 31/41
A	--- DE-A-2 819 372 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claim 1 * & BE-A-866 728 (Cat. D, A)	1	
A	--- DE-A-2 943 326 (GRUPPO LEPETIT S.p.A.) * Claims 1, 12 * & BE-A-879 732 (Cat. D, A.)	1, 4	
A	--- US-A-4 151 169 (GRUPPO LEPETIT) * examples *	1	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. 3)
	-----		A 61 K 31/41 C 07 D 249/08
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search BERLIN	Date of completion of the search 12-01-1983	Examiner PHILLIPS N.G.A.	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone	T : theory or principle underlying the invention		
Y : particularly relevant if combined with another document of the same category	E : earlier patent document, but published on, or after the filing date		
A : technological background	D : document cited in the application		
O : non-written disclosure	L : document cited for other reasons		
P : intermediate document	& : member of the same patent family, corresponding document		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 440 364

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 26903

(54) Nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles, utiles notamment comme agents de régulation de la reproduction, et leurs procédés de préparation.

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 D 249/08; A 61 K 31/41.

(33) (32) (31) (22) Date de dépôt 30 octobre 1979.
Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 30 octobre 1978, n. 42.417/1978.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 30-5-1980.

(71) Déposant : Société dite : GRUPPO LEPETIT S.p.A., résidant en Italie.

(72) Invention de : Amedeo Omodei-Sale, Pietro Consonni et Giulio Galliani.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

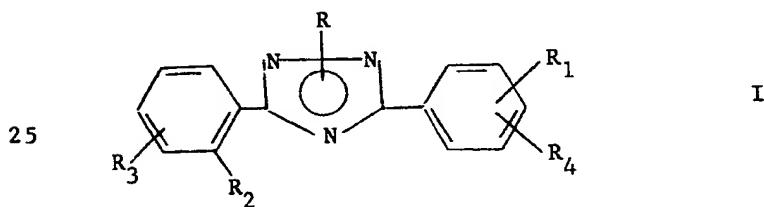
(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux dérivés 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles utiles notamment comme agents de régulation de la reproduction et leurs procédés de préparation.

L'invention concerne de nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazole intéressants dans la régulation de la fécondité, leurs procédés de préparation et leurs applications.

Les 1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués dans les-
 5 quels les substituants en positions 3 et 5 sont des restes phényle sont connus dans la littérature chimique, voir par exemple K.T. Potts, Jour. Chem. Soc page 3461, 1954; D.L. Liljégren et Col. Jour. Chem. Soc; page 518, 1901 et C.A. 85 page 123931 s, 1976, mais ceux où
 10 l'un des deux substituants dans les positions 3 et 5 est un groupe 2-acyloxyméthylphényle sont nouveaux. D'autre part les 1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués ayant également un groupe acyle sur l'un des deux atomes d'azote voisins sont une classe de composés qui a été peu étudiée. La littérature décrit les propriétés chimico-physiques du 1-acétyl-3,5-diphényl-1,3,4-triazole et du 1-acétyl-3-phényl-5-(4-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole (voir encore K.T. Potts, Jour. Chem. Soc. page 3461, 1954).

L'invention concerne de nouveaux 1-acyl-3,5-di-
 phényl-1H-1,2,4-triazoles intéressants dans le contrôle de la repro-
 20 duction, leur procédé de fabrication et leur utilisation comme agents de régulation de la reproduction. Plus particulièrement l'invention concerne de nouveaux dérivés de 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazole de formule générale :



dans laquelle
 30 R peut être situé sur l'un des atomes d'azote voisins et peut repré-
 senter un atome d'hydrogène, un groupe $R_5\text{-CO}$ dans lequel R_5 est un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcyne en $C_2\text{-}C_4$,

- phényle, phényle substitué par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-alkyl(en C_1-C_4)amino, acyl(en C_2-C_4)amino et méthylènedioxy, benzyle, cinnamyle, amino, mono- et di-alkyl(en C_1-C_4)amino, phénylmino, phénylmino substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-(alkyl en C_1-C_4)amino, acyl(en C_2-C_4)amino et méthylènedioxy, halogénoalkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 et benzyloxy; un groupe R_6-SO_2 où R_6 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , phényle, phényle substitué par un radical alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou phénacétyle;
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , allyloxy, propargyloxy, trifluorométhyle, phényle, ou diméthylamino;
- R_2 représente un radical alkyle en C_1-C_4 ou le groupe $\begin{matrix} CH-OR_8 \\ | \\ R_7 \end{matrix}$ dans lequel R_7 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_8 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , le groupe R_5-CO ou le groupe R_6-SO_2 où R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, ou bien R_7 et R_8 pris ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène;
- R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4 ;
- R_1 et R_4 pris ensemble peuvent également présenter un groupe méthylènedioxy; avec la condition que lorsque R représente l'hydrogène, R_2 doit être le groupe $\begin{matrix} CH-OR_8 \\ | \\ R_7 \end{matrix}$ où R_8 doit être le groupe R_5-CO ou le groupe R_6-SO_2 où R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus; et leurs sels d'addition d'acides.
- Dans la présente description, on entend par alkyle en C_1-C_4 et alcoxy en C_1-C_4 des radicaux alkyle et alcoxy à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone. Les termes "alcényle en C_2-C_4 " et "alcynyle en C_2-C_4 " désignent des restes d'hydrocarbures en C_2-C_4 ayant une liaison double ou triple, respectivement.

Le terme "acylamino en C₂-C₄" désigne des groupes choisis parmi acétylamino, propionylamino, butytylamino et isobutyrylamino. Le terme "halogéno" s'entend pour indiquer essentiellement le chlore, le fluor et le brome.

- 5 Un groupe préféré de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente l'hydrogène ou le groupe R₅-CO dans lequel R₅ est un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- 10 10 alcoxy en C₁-C₄, nitro, amino, mono- ou di-alkyl (en C₁-C₄)amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ et nitro, ou un groupe alcoxy en C₁-C₄; R₁ est choisi parmi les halogènes et les groupes alcoxy en C₁-C₄, allyloxy et propargyloxy; R₂ peut représenter un radical
- 15 15 alkyle en C₁-C₄ ou le groupe CH-OR₈ dans lequel R₇ est l'hydrogène

$$\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$$
- et R₈ est le groupe R₅-CO où R₅ est tel que défini dans ce groupe préféré; R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy en C₁-C₄; avec la condition que, lorsque R est l'hydrogène, R₂ doit être le groupe CH-OR₈ où R₇ doit

$$\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$$
- 20 20 être l'hydrogène et R₈ le groupe R₅-CO où R₅ est tel que défini dans ce groupe préféré; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.
- Un second groupe préféré de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente un atome d'hydrogène ou un groupe R₅-CO dans lequel R₅ est un groupe alkyle en C₁-C₄, phénylamino, alkyl(en C₁-C₄)amino, di-alkyl(en C₁-C₄)amino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ ou nitro; R₁ représente un halogène ou un groupe alcoxy en C₁-C₄, R₂ représente un radical alkyle en C₁-C₄ ou le groupe CH-OR₈ dans lequel R₇ est l'hydrogène

$$\begin{array}{c} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$$
- et R₈ représente un groupe R₅-CO dans lequel R₅ est tel que défini

dans ce groupe préféré; R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoxy en C_1-C_4 ; avec la condition que, lorsque R_1 est l'hydrogène, R_2 doit être le groupe $CH-OR_8$ où R_7 est l'hydrogène et R_8 est un groupe R_5-CO dans lequel R_7

- 5 R_5 est tel que défini dans ce groupe préféré; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

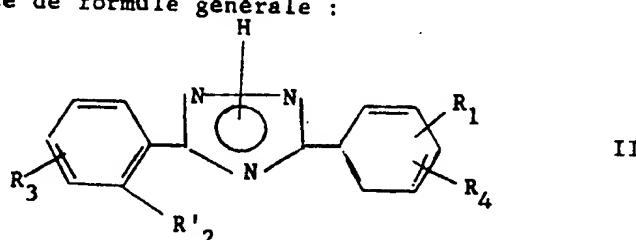
Un autre groupe particulièrement apprécié de composés comprend les composés de formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et il représente le groupe R_5-CO dans lequel R_5 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , phényle, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, ou nitro ou un groupe en C_1-C_4 ; R_1 représente un atome de chlore ou de fluor ou un groupe méthoxy ou éthoxy; R_2 représente un radical alkyle en C_1-C_4 , R_3 peut être un atome d'hydrogène de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ou éthoxy et R_4 est un atome d'hydrogène; et leurs sels d'addition d'acides acceptables en pharmacie.

Les sels acceptables en pharmacie comprennent

20 deux dérivés d'acides inorganiques tels qu'acides chlorhydrique, bromhydrique et sulfurique ainsi que ceux dérivés d'acides inorganiques tels qu'acides lactique, maléique, succinique, fumarique, oxalique, glutarique, citrique, malique, tartrique, p-toluène-sulfonique, benzènesulfonique, méthanesulfonique, cyclohexane-sulfonique etc. On les prépare selon des méthodes classiques.

Les composés de l'invention sont préparés en soumettant à des procédés courants d'acylation un 1H-1,2,4-triazole 3,5-disubstitué de formule générale :

30



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus et R'_2 est un radical alkyle en C_1-C_4 ou le groupe $CH-OR'_8$ où R_7 est

R_7

tel que défini ci-dessus et R'_8 peut être un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , ou bien R_7 et R'_8 pris ensemble peuvent 5 représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène. Ainsi donc, une méthode générale pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est soit le groupe R_5-CO soit le groupe R_6-SO_2 consiste à faire réagir une proportion molaire d'un triazole de formule II avec une proportion sensiblement équimoléculaire d'un agent acylant de formule $R_5-CO X$ ou 10 $R_6-SO_2 X$, dans lequel R_5 et R_6 sont tels que défini ci-dessus et X est un atome d'halogène, de préférence le chlore, ou le radical 1-imidazolyte.

La réaction a été effectuée en présence d'un accepteur d'acide par exemple une base azotée organique tertiaire, 15 par exemple le triméthylamine, triéthylamine, pyridine, picoline, collidine et analogues, à une température qui peut varier entre la température ambiante et la température de reflux du mélange de réaction. La réaction peut s'effectuer en l'absence ou en présence 20 d'un solvant organique. Si on l'utilise, les solvants organiques préférés sont choisis parmi le benzène, le dioxane, le tétra-hydrofurane, le 1,2-dichloroéthane, etc. On a également observé que la base tertiaire peut également agir comme solvant.

L'utilisation de la base organique azotée tertiaire est évitée si la condensation est effectuée en utilisant 25 comme substrat triazolique le sel d'un métal alcalin d'un triazole de formule II. A cet effet, on traite une proportion molaire de la substance choisie de formule II dans un solvant organique inerte anhydre, par exemple le benzène, dioxane ou de préférence tétra-hydrofurane, en atmosphère de gaz inerte, par exemple l'azote ou 30 l'argon, avec une proportion équimoléculaire d'un hydrure alcalin (suspension dans l'huile minérale), par exemple l'hydrure de sodium ou de potassium, ou un agent de métallation tel que butyl-lithium ou un réactif de Grignard. Le sel alcalin ainsi obtenu

n'est généralement pas isolé, mais on le fait réagir avec une quantité équimoléculaire (calculée sur le triazole de départ) du chlorure d'acyle choisi de formule $R_5\text{-CO-X}$ ou $R_6\text{-SO}_2\text{X}$, où R_5 , R_6 et X sont tels que définis ci-dessus. La réaction est terminée en une durée variant d'environ 2 à 30 heures, à une température qui est de préférence la température ambiante. Un chauffage doux peut être appliqué parfois pour accélérer le processus d'acylation. Ce mode opératoire est spécialement adopté lorsque l'on désire des composés de formule I dans laquelle R est le groupe $R_5\text{-CO}$ où R_5 représente un groupe phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, benzyle, cinnamyle, di(alkyl en $C_1\text{-}C_4$)amino, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$ ou benzyloxy.

Un moyen convenable pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est un radical $R_5\text{-CO}$ où R_5 représente un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcynyle en $C_2\text{-}C_4$, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en $C_1\text{-}C_4$ tel que chlorométhyle, dichlorométhyle et trichlorométhyle, consiste à faire réagir un triazole de formule II avec un anhydride de formule $R_5\text{-CO-O-Y}$ dans laquelle R_5 représente un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcynyle en $C_2\text{-}C_4$, benzyle, phényle, phényle substitué tel que défini ci-dessus, cinnamyle et halogénoalkyle en $C_1\text{-}C_4$ et Y peut être le même groupe $R_5\text{-CO}$ où R_5 représente un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcynyle en $C_2\text{-}C_4$, benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en $C_1\text{-}C_4$ ou alcoxy en $C_1\text{-}C_4$. Dans la pratique actuelle, on met en contact une proportion molaire d'un triazole prédéterminé de formule II avec 1 à 3 équivalents molaires d'un anhydride de formule $R_5\text{-CO-O-Y}$ où R_5 représente un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcynyle en $C_2\text{-}C_4$, benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle ou halogénoalkyle en $C_1\text{-}C_4$ et Y est tel que défini ci-dessus.

La présence d'un solvant n'est pas strictement nécessaire et dépend de la nature des deux partenaires de réaction. Lorsqu'on utilise un solvant, il est généralement choisi parmi les solvants organiques inertes, par exemple benzène, toluène, chlorure

de méthylène, dioxanne, tétrahydrofurane ou leurs mélanges. La réaction est effectuée de préférence à la température d'ébullition du mélange de réaction, bien que l'on ait trouvé qu'elle se déroule de manière satisfaisante également à la température ambiante. Généralement, il faut environ 2 à 25 heures pour que la réaction soit terminée. Un procédé intéressant pour préparer les composés de formule I dans laquelle R est le groupe R_5-CO où R_5 est un groupe amino, alkyl (en C_1-C_4)amino, phénylamino ou phénylamino substitué au noyau comme défini ci-dessus, consiste à faire réagir le substrat triazolique de formule II avec un isocyanate alcalin, un isocyanate d'alkyle en C_1-C_4 ou un isocyanate de phényle également substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis indépendamment parmi les halogènes et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, dialkyl(en C_1-C_4)amino, acyl(en C_2-C_4)amino et méthylènedioxy. Dans la pratique actuelle, la réaction est effectuée par mise en contact des réactifs en quantités sensiblement équimoléculaires, facultativement en présence d'un solvant organique, par exemple benzène, chlorure de méthylène, acétate d'éthyle, acetonitrile, etc à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange de réaction. La réaction est ensuite terminée en une durée variant d'environ 3 à 20 heures.

Il est clair pour l'homme de l'art que lorsqu'on utilise un triazole de formule II comme produit de départ dans lequel R'_2 est le radical $\overset{R_7}{CH-OR'}_8$ où R'_8 est l'hydrogène, le groupe résultant $\overset{R_7}{CH-OH}$ peut prendre part à la même réaction d'acylation illustrée ci-dessus. Ainsi donc, on peut obtenir des composés de formule I dans laquelle R_2 représente le groupe $\overset{R_7}{CH-OR_8}$ où R_8 représente R_5-CO ou R_6-SO_2 , R_5 et R_6 ayant les mêmes significations que ci-dessus. Dans ce cas, le groupe acyle introduit sur l'un des deux atomes d'azote voisins du noyau triazole est le même groupe acyle qui a remplacé l'atome d'hydrogène du groupe $\overset{R_7}{CH-OH}$. Si on le désire on peut soumettre ces composés à une hydrolyse alcaline douce, de manière à obtenir des composés de formule I dans laquelle

R est l'hydrogène, R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus et R₂ est le groupe CH-OR₈ où R₇ est tel que défini ci-dessus et R₈
R₇ représente R₅-CO ou R₆SO₂, R₅ et R₆ étant définis comme ci-dessus.

Dans la pratique actuelle, l'hydrolyse est

5 effectuée par mise en contact d'une proportion molaire du substrat triazolique prédéterminé avec environ deux équivalents molaires d'un agent alcalin doux, par exemple bicarbonate de sodium ou de potassium aqueux dilué, en présence d'un solvant organique par exemple dioxane, tétrahydrofurane, etc. à une température comprise environ
10 entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange de réaction. L'hydrolyse est terminée en une durée variant d'environ 5 à 20 heures. Enfin, on a observé que les composés de formule I dans laquelle R est sur l'atome d'azote du noyau triazole

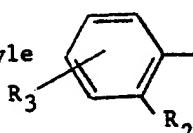
voisin de l'atome de carbone portant le substituant



et représente un groupe R₅CO dans lequel R₅ représente un groupe amino, alkyl(en C₁-C₄)amino, di(alkyl en C₁-C₄)amino phénylamino, ou phénylamino substitué au noyau comme ci-dessus, peuvent subir une transposition dans laquelle le radical R se déplace sur l'atome d'azote voisin. Dans la pratique actuelle, la transposition a lieu soit par chauffage d'une quantité molaire 15 d'un substrat triazolique prédéterminé de formule I dans laquelle R est tel que défini ci-dessus à une température comprise entre environ 80 et 120°C, soit par dissolution du composé dans un solvant polaire tel que, par exemple, un alcool aliphatique en C₁-C₃ et en laissant reposer la solution à la température ambiante pendant 20 3 à 8 heures. Les composés de formule I obtenus par les procédés décrits ci-dessus sont récupérés par des modes opératoires courants qui sont totalement familiers dans le domaine de la chimie organique. Ces modes opératoires consistent à amener à siccité le mélange de réaction, à reprendre le résidu par un solvant convenable 25 pendant 3 à 8 heures. Les composés de formule I obtenus par les procédés décrits ci-dessus sont récupérés par des modes opératoires courants qui sont totalement familiers dans le domaine de la chimie organique. Ces modes opératoires consistent à amener à siccité le mélange de réaction, à reprendre le résidu par un solvant convenable où le produit final désiré cristallise. Une purification ultérieure 30 par chromatographie sur colonne ou par recristallisation dans un solvant convenable peut parfois être nécessaire.

D'après ce que l'on sait de la littérature chimique (voir Kubota et Uda, Chem. Pharm. Bull. 23 (5), page 955, 1975), les 1,2,4-triazole-3,5-disubstitués de formule II doivent être considérés comme un mélange de deux formes tautomères, c'est-
à-dire ceux dans lesquels l'atome d'hydrogène est situé dans l'un ou l'autre des atomes d'azote voisins. Pour la numérotation, dans
le triazole non N-substitué, on attribue de manière classique la

position 5 au groupe phényle et la position 3 à l'autre



10 groupe

15 A la température ordinaire, ces formes sont dans un état d'équilibre dynamique, c'est-à-dire qu'elles s'échangent rapidement l'une avec l'autre et, selon la nature des substituants en positions 3 et 5, une forme peut prédominer sur l'autre.
Il est donc clair pour l'homme de l'art que, selon les modes opératoires d'acylation décrits ci-dessus, les composés de formule I dans laquelle R est autre que l'hydrogène peuvent être obtenus sous forme de composés uniques dans lesquels un seul des deux 20 atomes d'azotes voisins est intervenu dans la réaction d'acylation, ainsi que d'un mélange des deux isomères possibles lorsque les deux atomes d'azote voisins sont intervenus dans la réaction d'acylation.

25 Dans la numérotation de ces triazoles N-substitués on attribue par convention le numéro 1 à l'atome d'azote portant le substituant R et le numéro 2 à l'atome d'azote voisin. Ainsi donc, on attribue aux atomes de carbone portant les substituants

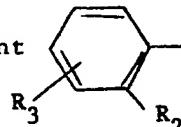
30

vement, selon celui des deux atomes d'azote voisins qui porte le substituant R.

L'obtention de composés uniques ou de mélanges des deux isomères possibles dépend, non seulement de la nature du composé de formule II, mais également du type de l'agent acylant et des conditions de réaction; cependant, une règle générale ne peut pas être établie. En tout cas, si l'on obtient un mélange d'isomères qui possède le même degré d'activité antireproduction que les composés individuels, on peut les séparer en les composants individuels au moyen de techniques chimico-physiques connues. A titre d'illustration du moyen permettant de résoudre un mélange en ses composants individuels, on citera la cristallisation fractionnée qui est basée sur les solubilités différentes des composants dans un solvant prédéterminé à des températures différentes. Les solvants convenables qui peuvent être avantageusement utilisés dans ce mode opératoire sont choisis parmi l'hexane, l'acétate d'éthyle, les éthers d'alkyle en C₁-C₄, le chlorure de méthylène, le pétrole léger et leurs mélanges. Un autre exemple est représenté par la chromatographie sur colonne sur des supports tamponnés, non acides, par exemple le gel de silice tamponné à pH 7. Un troisième exemple est représenté par la chromatographie liquide haute pression de préparation (HPLC) qui est mise en œuvre utilisant des colonnes convenables, par exemple gel de silice estérifiée par l'octylsilane ou l'octadécylsilane. D'autres modes opératoires évidents utiles pour résoudre un mélange d'isomères en ses composants individuels font partie du cadre de l'invention. La position du groupe acyle sur le noyau triazole a été étudié par des techniques de RMN. On a observé que l'introduction du groupe acyle sur l'un des deux atomes d'azote voisins du noyau triazole est responsable d'une variation du déplacement chimique (exprimé en unités δ) du ou des protons fixés à l'atome de carbone du radical R₂ qui est directement lié au noyau benzénique, par rapport au déplacement chimique du ou des mêmes protons sur le même atome de carbone du composé non acylé correspondant. En gardant présentes à l'esprit les significations de R₂, ce ou ces protons seront désignés ci-après sous le nom de proton ou protons tolyliques, tandis que la variation du déplacement chimique sera désignée par le symbole " $\Delta\delta$ ". Plus particulièrement, la

demanderesse a trouvé que l'introduction du groupe acyle sur le noyau triazole provoque dans certains cas un déplacement diamagnétique (déplacement vers les faibles valeurs δ , c'est-à-dire $\Delta\delta$ négatif) du ou des protons tolyliques par rapport aux composés non acylés correspondants, dans les autres cas un déplacement paramagnétique (déplacement vers les plus fortes valeurs de δ , c'est-à-dire $\Delta\delta$ positif).

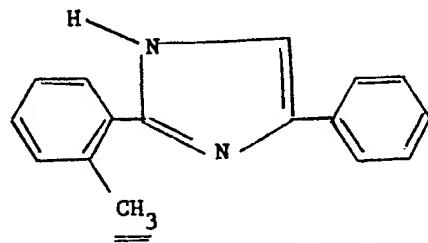
Sur la base de ces observations et de considérations théoriques sur les effets stériques et électroniques du substituant acyle, on a attribué aux composés ayant une valeur négative de $\Delta\delta$ la structure dans laquelle le groupe acyle est sur celui des deux atomes d'azote voisins qui est lié à l'atome de carbone portant le substituant



tandis que l'on a attribué aux composés ayant une valeur positive de $\Delta\delta$ la structure dans

laquelle le groupe acyle est sur l'autre des atomes d'azote voisins. Ces hypothèses ont été confirmées par l'étude du même effet sur une paire de composés de structure très proche, à savoir le 4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole de formule

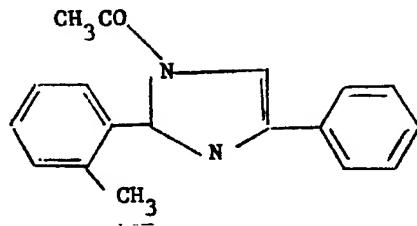
20



III

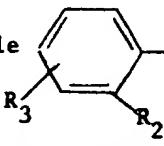
et le 1-acétyl-4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole de formule

25



IV

qui, en ce qui concerne le noyau hétérocyclique différent des substances de l'invention seulement par le remplacement de l'atome d'azote par un groupe CH. Les composés III et IV ont été préparés selon des procédés classiques qui sont illustrés dans les exemples ci-après. La comparaison des spectres de RMN des composés III et IV a confirmé l'hypothèse ci-dessus, c'est-à-dire que l'introduction du groupe acétyle dans la position indiquée de la formule IV provoque un ΔS négatif des protons du groupe méthyle souligné par rapport à l'imidazole non acétylé de formule III. Il résulte également des considérations ci-dessus mentionnées que les composés de formule I dans laquelle R est l'hydrogène, R_1 , R_3 et R_4 sont comme définis ci-dessus et R_2 est le groupe $CH-OR_8$ où R_7 est l'hydrogène R_7 ou un groupe méthyle et R_8 est le groupe R_5-CO ou R_6-SO_2 et R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, peuvent exister sous deux 15 formes tautomères dans lesquelles l'atome d'hydrogène est situé sur l'un ou l'autre des atomes d'azote voisins du noyau triazole. Les deux formes doivent être considérées comme faisant partie de l'invention. De toute manière, dans ces derniers composés, pour

la numérotation, le noyau phényle  est considéré comme étant en position 5 et l'autre noyau phényle en position 3.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de l'invention exercent une activité antireproduction très intéressante. Plus particulièrement, ils présentent une action antireproduction 25 remarquable après coit et après implantation lorsqu'on les administre par diverses voies pharmacologiques à des animaux de laboratoire, par exemple rats, hamsters, chiens, singes et babouins. De plus l'activité antireproduction de ces nouveaux composés n'est pas associée à d'autres effets biologiques qui sont habituels avec 30 les substances hormonales. L'utilisation des nouveaux 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles comme agents antireproduction concerne tous les aspects et les actions applicables industriellement de cet usage, y compris la mise en oeuvre des nouveaux composés dans

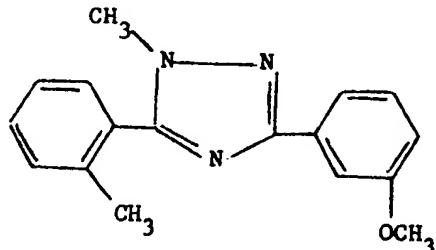
des compositions pharmaceutiques. Les compositions pharmaceutiques contenant ces composés actifs sont en effet un objet particulier de l'invention.

La régulation de la reproduction peut ordinairement être réalisée par diverses manières par l'administration de substances hormonales. Celles-ci peuvent commander l'inhibition de l'ovulation, le transport de l'oeuf, la fertilisation, l'implantation du zygote, la résorption du foetus ou l'avortement. Ce n'est qu'avec l'inhibition de l'ovulation que l'on a mis au point une méthode satisfaisante qui est cliniquement utile. Les composés de l'invention permettent une approche totalement nouvelle de ce problème, dans laquelle on peut administrer un composé non hormonal par voie parentérale, orale ou intravaginale une ou plusieurs fois selon besoin après des "règles manquées" ou pour mettre fin à une gestation plus avancée. Des expériences représentatives pour déterminer l'activité antireproduction ont été effectuées avec des hamsters dorés femelles Syrie pesant 100 à 130 g. Les animaux sont appariés et l'on prend comme preuve de l'appariement la présence de sperme dans le vagin. On considère comme premier jour de gestation le jour où l'on décèle le sperme, puisque dans les laboratoires de la demanderesse et dans ceux d'autres chercheurs, 90 à 100 % des animaux qui ont été appariés d'après la présence de sperme dans le vagin sont en gestation.

La gestation est confirmée ultérieurement au moment de l'autopsie par la présence de foetus ou de sites d'implantation dans l'utérus. Même si un animal avorte, il reste encore des cicatrices d'implantation comme preuve qu'il y a eu gestation. Les composés de l'invention, qui possèdent une solubilité élevée dans les véhicules pharmaceutiques couramment utilisés, sont dissous dans l'huile de sésame contenant 20 % de benzoate de benzyle et administrés par voie sous-cutanée à des doses de 10 mg/kg par jour pendant 5 jours à partir du quatrième jour de gestation (jours 4-8). Les animaux sont autopsiés le 14^e jour et on recherche dans les utérus les preuves de gestation (sites d'implantation, résorption du foetus ou foetus vivants), l'hémorragie et la preuve d'anomalies de l'utérus, du placenta ou des foetus. Un composé est considéré

comme actif s'il y a une réduction des foetus vivants chez au moins 60 % des animaux traités et la présence de sites d'implantation prouve que l'animal a été en gestation. Les composés de l'invention se révèlent actifs selon les critères ci-dessus mentionnés, tandis qu'un composé de structure voisine, à savoir le 1-méthyl-3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole de formule

10



(voir exemple 38 du brevet anglais n° 1 351 430), se révèle beaucoup moins actif.

On étudie ensuite les composés quand à la relation dose-activité et on détermine les DE_{50} correspondantes, c'est-à-dire les doses à 100 % d'activité (absence de foetus vivants) chez 50 % des animaux. Le tableau ci-après indique les valeurs de DE_{50} de certains composés représentatifs de l'invention ainsi que celle de la substance connue mentionnée ci-dessus.

Les mêmes critères et conditions expérimentales que ci-dessus sont également appliqués lorsque l'on étudie l'activité antireproduction des composés de l'invention chez d'autres espèces d'animal telles que par exemple rats, chiens, singes et babouins. Dans des expériences représentatives, on traite par voie sous-cutanée des rates Sprague-Dawley pesant 200-300 g avec une dose de 20 mg/kg du composé à essayer dissous dans l'huile de sésame contenant 20 % de benzoate de benzyle pendant 5 jours consécutifs à partir du sixième jour de gestation. Le 16^e jour on sacrifie les rates et on les autopsie et on examine les utérus comme indiqué ci-dessus pour les hamsters. Dans cette expérience également, les composés de l'invention provoquent une réduction des foetus vivants chez au moins 60 % des rates traitées. On peut également obtenir

des résultats favorables en administrant les composés de l'invention par voie orale et par voie vaginale. Les expériences pour confirmer ces propriétés sont effectuées sur des hamsters en suivant les mêmes modes opératoires que ci-dessus, avec l'exception évidente que les composés sont administrés oralement ou par voie vaginale au lieu de sous-cutanée.

La réduction d'environ 60 % des foetus vivants est observée à une dose orale de 10 mg/kg. On trouve que la DE₅₀ orale est d'environ 1 à 5 mg/kg.

Enfin, les composés de l'invention ont une très faible toxicité. En effet, leurs DL₅₀, déterminées selon la méthode de Lichtfield et Wilcoxon, Journ. Pharm. Expt Ther., 96 page 99, 1949, ne sont jamais inférieures à 600 mg/kg, lorsqu'on les administre à des souris par voie intrapéritonéale.

Les faits que les composés de l'invention possèdent une remarquable activité antireproduction, même par voie orale, et soient très solubles dans les supports pharmaceutiques courants représentent indubitablement d'autres propriétés importantes. A titre d'exemple, la solubilité élevée rend les composés facilement absorbables et incorporables dans des formes de dosage injectables appropriées et plus tolérables qui possèdent moins d'inconvénient que les formes correspondantes dans lesquelles l'ingrédient actif est en suspension dans le support. D'autre part, l'activité par voie orale ou intravaginale permet également d'incorporer les composés dans des préparations pharmaceutiques plus acceptables.

Il en résulte donc que les composés de l'invention peuvent être administrés de diverses manières : par voies orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intravaginale.

Pour l'administration orale les substances sont incorporées dans des formes telles que tablettes, poudres dispersables, capsules, granules, sirops, élixirs et solutions.

Les compositions pour usage par voie orale peuvent contenir un ou plusieurs adjutants classiques tels que par exemple agents édulcorants, colorants, agents de revêtement et agent conservateur, pour donner une préparation élégante et

- d'un goût agréable. Les tablettes peuvent contenir un ingrédient actif en mélange avec des excipients classiques acceptables en pharmacie par exemple des diluants inertes tels que carbonate de calcium, carbonate de sodium, lactose et talc, des agents de granulation et désagrégants tels que, par exemple, amidon, acide alginique et carboxyméthylcellulose de sodium, des agents liants, par exemple amidon, gélatine, gomme arabique et polyvinylpyrrolidone et des agents lubrifiants, par exemple stéarate de magnésium, acide stéarique et talc.
- 10 Les sirops, elixirs et solutions sont élaborés de manière connue dans la technique. Ils peuvent contenir avec le composé actif des agents de mise en suspension tels que par exemple, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, gomme adragante et alginat de sodium, des agents mouillants par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène et monooléate de polyoxyéthylènesorbitane et les agents conservateurs édulcorants et tampons habituels. Une capsule ou tablette peut contenir l'ingrédient actif seul ou en mélange avec un diluant solide inerte tel que par exemple carbonate de calcium, phosphate de calcium et kaolin.
- 15 20 Outre la voie orale, on peut avantageusement utiliser d'autres voies d'administration utiles pour les composés de l'invention, telles que par exemple l'administration sous-cutanée ou intramusculaire.
- 25 L'ingrédient actif est ainsi incorporé dans des formes de dosage injectables. Ces compositions sont élaborées selon la technique et peuvent contenir des agents dispersants ou mouillants appropriés et des agents de suspension ou tampons identiques ou semblables à ceux mentionnés ci-dessus.
- 30 35 On peut également utiliser de manière avantageuse comme véhicule l'huile de sésame, l'alcool benzylique, le benzoate de benzyle, l'huile d'arachide et leurs mélanges. Une pastille vaginale peut également contenir l'ingrédient actif en mélange avec les supports courants par exemple gélatine, acide adipique, bicarbonate de sodium, lactose et analogues. Les composés de l'invention peuvent également être administrés sous forme de leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.

Ces sels possèdent le même degré d'activité que les bases libres à partir desquelles on les prépare facilement par réaction de la base avec un acide approprié et en conséquence ces sels d'addition d'acides font partie de l'invention. A titre d'exemple de ces sels, 5 on peut citer les sels d'acides inorganiques tels que par exemple chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, etc. et les sels d'acides organiques tels que succinates, benzoates, acétates, p-toluène-sulfonates, benzènesulfonates, maléates, tartrates, méthanesulfonates, cyclohexylsulfonates, etc.

10 La dose de l'ingrédient actif utilisée pour inhiber la reproduction peut varier entre de larges limites, selon la nature du composé.

De manière générale, on obtient de bons résultats lorsque les composés de formule I ci-dessus sont administrés 15 en une dose unique de 0,1 à 25 mg/kg par voie intramusculaire ou en une dose multiple (pendant 5 à 10 jours) de 0,5 à 25 mg/kg par voie orale ou intravaginale. Les formes de dosage utiles à cet effet contiennent généralement d'environ 10 à 600 mg de l'ingrédient actif en mélange avec un support ou diluant solide ou liquide 20 acceptable en pharmacie.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples également on indique la valeur de $\Delta\delta$ dans chaque composé où R est autre que l'hydrogène. Comme indiqué ci-dessus ce paramètre indique la position du radical R sur les deux atomes d'azote voisins du noyau triazole. Les rendements sont calculés sur le triazole de départ; les valeurs de $\Delta\delta$ sont exprimées en ppm (parties par million)

Exemple 1

30 1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.
On chauffe pendant 2 heures au bain-marie une solution de 0,8 g (0,003 mole) 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et 3 ml (0,00317 mole) d'anhydride acétique. Après évaporation de l'excès d'anhydride par distillation sous vide, on reprend le résidu obtenu dans un mélange d'éther diisopropylique et de pétrole léger. Après repos pendant une nuit, 35 il se forme un précipité que l'on recueille par filtration. On

obtient 0,72 g (rendement 78%) du composé recherché; F. 107-110°C
 $\Delta \delta = -0,26$.

On prépare les composés des exemples 2 à 7
selon le même mode opératoire.

Exemple 2

1-propionyl-3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole,
à partir du 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole
et de l'anhydride propionique. Rendement 40%; F. 84-86°C (dans le
mélange éther éthylique-pétrole léger) $\Delta \delta = -0,26$.

Exemple 3

1-(2,2-diméthylpropionyl)-3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole à partir du 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride 2,2-diméthylpropionique.

Rendement 20%. Le composé est une huile non distillable. $\Delta \delta = -0,29$.

Exemple 4

1-acétyl-3-(4-fluorophényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole,
à partir du 3-(4-fluorophényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole
et de l'anhydride acétique. Rendement 81%. F. 118-120°C (dans
l'éther tert.-butylméthylique). $\Delta \delta = -0,25$.

Exemple 5

1-acétyl-5-(4-chloro-2-méthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(4-chloro-2-méthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride acétique. Rendement 50%. F. 101-103°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger) $\Delta \delta = -0,28$.

Exemple 6

1-acétyl-5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole,
à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole
et de l'anhydride acétique. Rendement 68%. F. 60-64°C (dans le pétrole
léger) $\Delta \delta = -0,31$.

Exemple 7

1-acétyl-5-(2-acétoxyméthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-hydroxyméthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'anhydride acétique. Rendement 60%. F. 108-110°C (dans l'éther tert.-butylméthylique) $\Delta \delta = -0,37$.

Exemple 8

1-carbéthoxy-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

A une solution de 5,58 g (0,02 mole) de 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0,66 g (0,02 mole) d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium. Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 2 ml (0,02 mole) de chlorocarbonate d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre et on maintient la température à 15-20°C. On continue à agiter pendant 2 heures et demie puis après addition de 200 ml d'éther éthylique anhydre, on filtre le mélange sous vide et on amène le filtrat à pH 3 au moyen du chlorure d'hydrogène. On filtre sous vide la faible quantité de triazole de départ n'ayant pas réagi qui précipite sous forme de chlorhydrate, on ajoute au filtrat du bicarbonate de sodium solide et on agite le mélange résultant pendant 5 minutes. Après filtration des sels inorganiques, la solution est concentrée à environ 30 ml et maintenue pendant une nuit à environ -10°C. On obtient 3,65 g du composé recherché. F. 80-82°C. $\Delta \delta = -0,30$.

On prépare selon le même mode opératoire les composés des exemples 9 à 12.

Exemple 9

1-carbométhoxy-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorocarbonate de méthyle. Rendement 50% F. 95-97°C (dans le pétrole léger). $\Delta \delta = -0,28$.

Exemple 10

1-carbéthoxy-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorocarbonate d'éthyle. Rendement 60% ; F. 77-81°C (dans le pétrole léger). $\Delta \delta = -0,23$.

Exemple 11

1-benzoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole et du chlorure de benzoyle. Rendement 40% ; F. 62-65°C (dans le mélange éther éthylique - pétrole léger). $\Delta \delta = -0,18$.

Exemple 12

1-diéthylcarbamoyl-3-(3-méthoxyphényle)-5-(4-méthoxy-2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir de 3-(3-méthoxyphényle)-5-(4-méthoxy-2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et de chlorure de diéthylcarbamoyle.

5 Rendement 50 % F. 58-62°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger) $\Delta\delta = -0,20$.

Exemple 13

3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1-phénylcaramoyl-1H-1,2,4-triazole.

10 On agite pendant 7 heures à la température ambiante une solution de 0,053 g (0,002 mole) de 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et 0,22 ml (0,002 mole) d'isocyanate de phényle dans 5 ml d'acétonitrile et on laisse ensuite reposer pendant une nuit. On évapore le solvant et on reprend le résidu d'abord dans l'hexane puis, après séparation du liquide et du solide par décantation, on recristallise dans l'acétonitrile.
15 Rendement 0,25 g du composé recherché. F. 123-125. $\Delta\delta = -0,18$.

On prépare par le même mode opératoire les composés des exemples 14 à 20.

Exemple 14

1-éthylcarbamoyl-3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate d'éthyle. Rendement 80 % F. 117-119°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger) $\Delta\delta = -0,22$.

Exemple 15

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-méthylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de méthyle. Rendement 60 %.
F. 107-108°C (dans le mélange éther éthylique-pétrole léger)
30 $\Delta\delta = -0,31$.

Exemple 16

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-phénylcaramoyl-1H-1,2,4-triazole, à partir de 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de phényle. Rendement 76 %.
35 F. 99-100°C (dans l'éther éthylique). $\Delta\delta = -0,20$.

Exemple 17

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthoxyphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthoxyphényle. Rendement 5 57 %. F. 114-115°C (dans l'éther éthylique). $\Delta \delta = -0,20$.

Exemple 18

1-(2-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 2-chlorophényle. Rendement 10 87 %. F. 127-129°C (dans l'acetonitrile). $\Delta \delta = -0,20$.

Exemple 19

1-(4-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-chlorophényle. Rendement 15 90 %. F. 133-135°C dans l'acetonitrile). $\Delta \delta = -0,29$.

Exemple 20

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-(4-nitrophényl)carbamoyl-1H-1,2,4-triazole, à partir du 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-nitrophényle. Rendement 20 40 %. F. 141-142°C (dans l'acetonitrile). $\Delta \delta = -0,18$.

Exemple 21

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole et 3-(2-éthylphényle)-5-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

25 a) A une solution de 5 g (0,018 mole) de 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole dans 50 ml d'acetonitrile anhydre, on ajoute 2,25 ml (0,018 mole) d'isocyanate de 4-méthylphényle. On maintient le mélange en laissant dans l'obscurité pendant 18 heures, puis on recueille le solide formé par filtration et on amène les liqueurs mères à siccité sous vide à la température ambiante. On reprend le résidu obtenu avec 20 ml d'éther éthylique, on filtre le mélange et on recueille le solide sur filtre avec le solide provenant de la première filtration. On obtient 5,9 g, (rendement 30 80 %) de 5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. F. 141-142°C (dans l'acetonitrile) $\Delta \delta = -0,24$.

b) A partir des liqueurs mères éthérées provenant de la seconde filtration, il se sépare un produit solide qu'on recueille par filtration sous vide. On obtient 0,53 g, (rendement 7 %) de 3-(2-éthylphényle)-5-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. F. 95-96°C dans l'éther diéthylique. $\Delta\delta = + 0,30$.

On prépare par le même mode opératoire les produits des exemples 22 et 23.

Exemple 22

10 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole et 5-(3-méthoxyphényle)-3-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthylphényle.

15 a) 3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, rendement 75 %. F. 140-141°C (dans l'acetonitrile) $\Delta\delta = - 0,16$.

b) 5-(3-méthoxyphényle)-3-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, rendement 8 %. F. 92-94°C dans l'éther éthylique. $\Delta\delta = + 0,28$.

20 Exemple 23

3-(4-chlorophényle)-5-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole et 5-(4-chlorophényle)-3-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole, à partir du 3-(4-chlorophényle)-5-(2-méthylphényle)-1H-1,2,4-triazole et de l'isocyanate de 4-méthylphényle.

a) 3-(4-chlorophényle)-5-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole. Rendement 20 %. F. 134-135°C dans l'acetonitrile. $\Delta\delta = - 0,23$.

b) 5-(4-chlorophényle)-3-(2-méthylphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,3,4-triazole. Rendement 25 %. F. 132-134°C (dans l'acetonitrile) $\Delta\delta = + 0,22$.

Exemple 24

5-(2-acétoxyméthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole.

A une solution de 0,44 g (0,0012 mole) du composé de l'exemple 7 dans 10 ml de dioxane on ajoute à la température

ambiante 10 ml (0,0024 mole) d'une solution à 4 % de bicarbonate de sodium. On agite doucement pendant environ 3 heures, puis on laisse reposer le mélange à nouveau à la température ambiante pendant 15 heures. Après séparation du solvant par distillation sous vide on obtient un résidu que l'on extrait trois fois par l'éther éthylique. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient un résidu que l'on recristallise dans le mélange hexane-éther éthylique. On obtient 0,254 g. (Rendement 65%) F. 83-87°C.

10 Exemple 25

5-(2-éthylphényle)-3-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

On place dans un bain d'huile à 100°C un ballon de 10 ml contenant 0,1 g (0,000248 mole) d'un 3-(2-éthylphényle)-5-(3-méthoxyphényle)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4,-triazole ($\Delta \delta = + 0,30$) sous atmosphère d'argon. Le produit fond et se solidifie à nouveau en environ 1 min. Après refroidissement, on tritue le produit obtenu avec une faible quantité d'éther éthylique et on le recueille par filtration sous vide. On obtient 0,095 g. Rendement 95 % du composé recherché. F. 141-142°C (dans l'acétone-trile) $\Delta \delta = - 0,24$.

15 Exemple 26

Préparation du 4-phényl-2-(2-méthylphényle)-1H-imidazole (composé de formule III).

20 A une solution de 6,1 g (0,0455 mole) de 2-méthylbenzamidine dans 25 ml de chloroforme on ajoute 3,6 g (0,018 mole) d' α -bromoacétophénone et on chauffe le mélange résultant au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement et addition de 50 ml de chloroforme on lave le mélange de réaction d'abord par l'ammoniaque dilué, puis par l'eau, et ensuite on sèche sur sulfate de sodium. On sépare le sulfate de sodium par filtration et on chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant par des mélanges $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ contenant jusqu'à un maximum de 4 % en volume de $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. On recueille les fractions élues par le mélange $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 35 9:1 en volume, on évapore le solvant et on recristallise le résidu

dans le mélange éther éthylique-pétrole léger. On obtient 1,95 g.
 Rendement 46,3 % du composé recherché. F. 145-145°C.
 Spectre de RMN (solvant : CDCl_3 ; déplacements chimiques δ):
 5 2,42 (s, 3H, CH_3 , protons tolyliques); 7,1-7,7 (m, 10H:9H aromatiques + NH), 7,20 (s, 1H, CH =).
 s = singulet; m = multiplet.

Exemple 27

Préparation de 1-acétyl-4-phényl-2-(2-méthylphényl)-1H-imidazole (composé de formule IV)

10 On chauffe à 95°C pendant 2 heures au bain d'huile 0,702 g (0,003 mole) du composé de l'exemple 26 et 3 ml (0,00317 mole) d'anhydride acétique, puis on distille l'excès d'anhydride acétique sous vide. On cristallise le résidu obtenu dans un mélange éther-tert-butylméthyle-pétrole léger. On obtient 0,69 g. Rendement 83 % du composé recherché. F. 102-104°C.
 15 Spectre de RMN (solvant CDCl_3 ; déplacement chimiques δ): 2,15 (s, 3H, COCH_3); 2,24 (s, 3H, CH_3 , protons tolyliques); 7,1-7,9 (m, 9H aromatiques); 7,94 (s, 1H, CH =).

L'introduction du groupe acétyle entraîne un $\Delta\delta$ négatif des protons tolyliques.

Exemple 28

On prépare une fiole pour injection à partir de

25	1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthyl-	
	phényl)-1H-1,2,4-triazole	30 mg
	benzoate de benzyle	220 mg

huile de sésame q.s.p. 2 ml

Exemple 29

On prépare une fiole pour injection à partir 30 de

1-acétyl-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxy-	30 mg
phényl)-1H-1,2,4-triazole	100 mg
alcool benzylique	
huile d'arachide	q.s.p. 2 ml

Exemple 30

On prépare une fiole pour injection à partir

de

3-(3-méthoxyphényle)-5-(2-méthylphényle)-	
1-phénylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole	20 mg
alcool benzylique	80 mg
huile de ricin	q.s.p. 2 ml

Exemple 31

On prépare une tablette à revêtement de sucre

10 à partir de :

1-(2-chlorophénylecarbamoyl)-5-(2-éthylphényle)-	
3-(3-méthoxyphényle)-1H-1,2,4-triazole	100 mg
carboxyméthylcellulose de sodium	5 mg
stéarate de magnésium	5 mg
15 gélatine	10 mg
amidon	10 mg
saccharose	25 mg
gomme arabique, lactose, dioxyde de titane, laque d'aluminium,	
selon les modes opératoires classiques.	

Exemple 32

On prépare une capsule à partir de

3-(2-éthylphényle)-5-(3-méthoxyphényle)-1-	
(4-méthylphénylecarbamoyl)-1H-1,3,4-triazole	60 mg
talc	5 mg
25 lactose	5 mg
carboxyméthylcellulose de sodium	5 mg
amidon	q.s.p. 150 mg

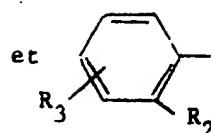
Exemple 33

On prépare une tablette à partir de

30 5-(2-acétoxyméthylphényle)-3-(3-méthoxy-	
phényle)-1H-1,2,4-triazole	100 mg
lévilité	100 mg
amidon	80 mg

stéarate de magnésium 10 mg

35 Selon les modes opératoires illustrés ci-dessus,
il est possible de préparer les composés de formule I énumérés ci-après. Les expressions -3(5)- et -5(3)- avant chaque substituant



indiquent que l'on peut préparer des composés dans lesquels R, lorsqu'il représente $R_5\text{-CO}$ ou $R_6\text{-SO}_2$, est situé sur l'un ou l'autre des deux atomes d'azote voisins et par conséquent, que les deux radicaux phényle ci-dessus peuvent être soit en 5 position 3 soit en position 5.

-1H-1,2,4-triazole

- 1-Butyryl-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-Acétyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxypyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)-1-propionyl
- 10 1-Butyryl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Acétyl-3(5)-(3-allyloxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)
- 3(5)-(3-Allyloxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-propionyl
- 1-Acétyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)-1-propionyl
- 15 1-Acétyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-propionyl
- 1-Acétyl-5(3)-(2,4-diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 20 5(3)-(2,4-Diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl
- 5(3)-(4-Chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl
- 1-Acétyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 25 5(3)-(4-Méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl
- 1-Acétyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxypyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-propionyl

1-Acetyl-5(3)-(2-ethylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)

5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)-1-propionyl

5 1-Acetyl-5(3)-(2-formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

5(3)-(2-Formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-propionyl

1-Benzoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)

10 1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylènedioxyphényl)

1-Benzoyl-5(3)-(2,4-diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

1-Benzoyl-5(3)-(4-chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

15 1-Benzoyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

1-Benzoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)

1-Benzoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-dimethoxyphenyl)

1-Benzoyl-5(3)-(2-formylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

20 1-(4-Chlorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

1-(4-Fluorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

1-(4-Chlorobenzoyl)-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

25

5(3)-(2-Ethylphényl)-1-(4-fluorobenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)

1-(3-Ethylbenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

30 1-(3-Méthoxybenzoyl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)

5 (3)-(2-Ethylphényl)-1-(3-méthoxybenzoyl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 1-(3-Ethoxybenzoyl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)
 5 1-(3-Ethoxybenzoyl)-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-5 (3)-(2-Méthylphényl)-1-(4-trifluorométhylbenzoyl)
 5 (3)-(2-Ethylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-1-(4-trifluorométhylbenzoyl)
 10 3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-1-(3,4-méthylénedioxybenzoyl)-5 (3)-(2-méthylphényl)
 1-(4-Diméthylaminobenzoyl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)
 15 1-(3-Diméthylaminobenzoyl)-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 1-Carbométhoxy-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3-fluorophényl)
 1-Carbéthoxy-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3,4-méthylénedioxyphényl)
 20 1-Carbopropoxy-5 (3)-(2,4-diméthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 1-Carbéthoxy-5 (3)-(4-chloro-2-méthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 1-Carbéthoxy-5 (3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 25 1-Carbéthoxy-3 (5)-(3-éthoxyphényl)-5 (3)-(2-éthylphényl)
 1-Carbéthoxy-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3,4-diméthoxyphényl)
 1-Carbéthoxy-5 (3)-(2-formylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
 3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)-1-phénacétyl
 30 1-Carbamoyl-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)
 1-Méthylcarbamoyl-3 (5)-(3-éthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthylphényl)

- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-(i-Propylcarbamoyl)-5(3)-(2-éthylphenyl)-3(5)-(3-fluorophényl)
- 5 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-méthylénedioxophényl)
- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(4-chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Butylcarbamoyl-5(3)-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-
10 (3-méthoxyphényl)
- 1-Ethylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)
- 1-Diéthylcarbamoyl-3(5)-(3-méthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 15 1-Diéthylcarbamoyl-3(5)-(3-éthoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)
- 1-Diéthylcarbamoyl-5(3)-(2-éthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-méthylphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 20 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3-fluorophényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-méthylénedioxophényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(2,4-Diméthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 25 5(3)-(4-Chloro-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 5(3)-(4-Méthoxy-2-méthylphényl)-3(5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 3(5)-(3-Ethoxyphényl)-5(3)-(2-éthylphényl)-1-phénylcarbamoyl
- 30 5(3)-(2-Ethylphényl)-3(5)-(3,4-diméthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl

5 (3) - (2-Formylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1-phénylcarbamoyl
1-(4-Chloro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
5 1-(4-Fluoro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
1-(3-Chloro-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
5 (3) - (2-Ethylphényl) - 1-(4-fluoro-phénylcarbamoyl) - 3 (5) -
10 - (3-méthoxyphényl)
1-(3-Méthyl-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 1-(3-méthoxy-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
15 1-(4-Méthoxy-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl)
5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1-(2-méthoxy-phénylcarbamoyl)
5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1-(3-méthoxy-
20 phénylcarbamoyl)
1-(4-Diméthylamino-phénylcarbamoyl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) -
- 5 (3) - (2-méthylphényl)
1-(4-Diméthylamino-phénylcarbamoyl) - 5 (3) - (2-éthylphényl) -
- 3 (5) - (3-méthoxyphényl)
25 3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1-(3,4-méthyl-
énedioxy-phénylcarbamoyl)
3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1-(3-trifluoro-
méthylphénylcarbamoyl)
30 5 (3) - (2-Ethylphényl) - 3 (5) - (3-méthoxyphényl) - 1-(2-trifluoro-
3 méthylphénylcarbamoyl)
3 (5) - (3-Méthoxyphényl) - 5 (3) - (2-méthylphényl) - 1-méthylsulfonyl

- 5 (3)-(2-Ethylphényl)-1-éthylsulfonyl-3 (5)-(3-méthoxy-phényl)
- 1-Benzènesulfonyl-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-5 (3)-(2-méthyl-phényl)
- 5 1-Benzènesulfonyl-5 (3)-(2-éthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxy-phenyl)
- 3 (5)-(3-Méthoxyphenyl)-5 (3)-(2-méthylphényl)-1-toluène-sulfonyl
- 5 (3)-(2-Ethylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-1-toluènesulfo-nyl
- 10 5 (3)-(2-Ethylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)-1-phénacyl-sulfonyl
- 3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-1-propionyl-5 (3)-(2-propionyloxy-méthylphényl)
- 15 1-Benzoyl-5 (3)-(2-benzoyloxyméthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxy-phényl)
- 1-Carbamoyl-5 (3)-(2-carbamoyloxyméthylphényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Ethylcarbamoyl-5 (3)-(2-éthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-
- 20 -3 (5)-(3-méthoxyphényl)
- 1-Diéthylcarbamoyl-5 (3)-(2-diéthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3 (5)-(3-méthoxyphényl)
- 3 (5)-(3-Méthoxyphényl)-1-phénylcarbamoyl-5 (3)-(2-phényl-carbamoyloxyméthyl-phényl)
- 25 5-(2-Benzoyloxyméthylphenyl)-3 (3-méthoxyphényl)
- 3-(3-Méthoxyphényl)-5-(2-propionyloxyméthylphényl)
- 5-(2-Carbamoyloxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)
- 5-(2-Ethylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3-(3-méthoxyphényl)
- 5-(2-Diéthylcarbamoyloxyméthyl-phényl)-3-(3-méthoxyphényl)
- 30 3-(3-Méthoxyphényl)-5-(2-phénylcarbamoyloxyméthyl-phényl)

- 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)
 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)
 1-(2-Buténoyl)-3-(méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)
 1-(2-Acryloyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)
 5 1-Dichloroacétyl-3-(3-méthoxypyényl)-5-(2-éthylphényl)
 1-Chloroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)
 1-Trifluoroacétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-/2-(trifluoroacétoxy)méthylphényl
 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)
 10 1-(2-Propiolyl)-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)
 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)
 1-Benzylloxycarbonyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-éthylphényl)
 1-Benzylloxycarbonyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)
 5-/2-(Benzylloxycarbonyloxy)méthylphényl-1-benzylloxycar-
 15 bonyl-3-(3-méthoxyphényl)
 1-Cinnamoyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-/2-(cinnamoyloxy)méthylphényl
 3-(3-Méthoxyphényl)-5-/2-(trifluoroacétoxy)méthylphényl
 3-(3-Méthoxyphényl)-5-/2-(benzylloxycarbonyloxy)méthylphényl
 20 3-(3-Méthoxyphenyl)-5-/2-(cinnamoyloxy)méthylphényl
 Préparation des 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués.
 A) 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.
 On chauffe au bain d'huile un mélange de 3,0 g
 (0,02 mole) de l'hydrazide d'acide 2-méthylbenzofque et 4,83 g
 25 (0,027 mole) de 3-méthoxybenzimidate d'éthyle en agitant pendant environ 20 heures, en maintenant la température de bain d'huile à environ 125°C. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle avec 100 ml d'éther éthylique et on extrait la solution étirée obtenue d'abord avec 50 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 5 % et ensuite deux
 30 fois par 30 ml d'eau. On combine l'eau et les extraits alcalins, on traite par le charbon décolorant pour séparer les impuretés et on filtre sur Célite. On amène le filtrat à pH 7 par addition d'acide chlorhydrique aqueux à 10 % en agitant; il se sépare une substance huileuse que

l'on extrait par l'éther éthylique. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore l'éther sous vide et on recristallise le résidu obtenu dans le mélange éther diisopropylique-hexane. Rendement 3,15 g F. 100-102°C.

5 On prépare par le même mode opératoire les 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués de départ suivants.

B) 3-(4-fluorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole
F. 119-121°C (mélange hexane-éther diisopropylique).

C) 3-(4-chlorophényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole
F. 150-151°C (éther diisopropylique)

D) 5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole
F. 175-177°C (éthanol-éther éthylique).

E) 5-(4-méthoxy-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole
F. 121-122°C (éthanol-éther diéthylique).

15 F) 5-(4-chloro-2-méthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole
F. 137-138°C (éthanol-éther éthylique)

Il est entendu quel'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écartez du cadre et de l'esprit de l'invention.

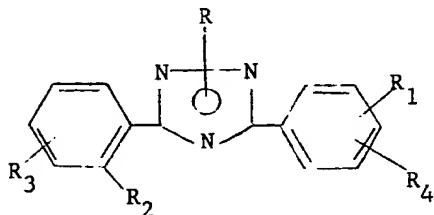
T A B L E A U

<u>Composé de l'exemple</u>	<u>DE₅₀ s.c. chez le hamster, mg/kg</u>
1	0,05
2	0,07
3	0,15
5	0,06
6	0,04
7	0,04
8	0,05
9	0,05
10	0,06
11	0,1
13	0,05
14	0,15
15	0,05
16	0,05
17	0,07
18	0,05
19	0,05
20	0,05
21a	0,05
21b	0,04
22a	0,08
22b	0,08
24	0,04
1-Méthyl-3-(3-méthoxyphényl)- -5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4- -triazole	>10

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux dérivés 1-acyl-3,5-diphényl-1H-1,2,4-triazoles, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale

5



I

dans laquelle

R peut être situé sur l'un des atomes d'azote voisins et peut représenter un atome d'hydrogène, un groupe $R_5\text{-CO}$ dans lequel R_5 est un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcényle en $C_2\text{-}C_4$, alcynyle en $C_2\text{-}C_4$, phényle, phényle substitué par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$, trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-alkyl(en $C_1\text{-}C_4$)amino, acyl(en $C_2\text{-}C_4$)amino et méthylènedioxy, benzyle, cinnamyle, amino, mono- et dialkyl(en $C_1\text{-}C_4$)amino, phénylamino, phénylamo substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$, trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, di-(alkyl en $C_1\text{-}C_4$)amino, acyl(en $C_2\text{-}C_4$)amino et méthylènedioxy, halogénoalkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$ et benzyloxy; un groupe $R_6\text{-SO}_2$ ou R_6 représente un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, phényle, phényle substitué par un radical alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$ ou phénacétyle; R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, alcoxy en $C_1\text{-}C_4$, allyloxy, propargyloxy, trifluorométhyle, phényle, ou diméthylamino; R_2 représente un radical alkyle en $C_1\text{-}C_4$ ou le groupe $\begin{matrix} \text{CH-OR}_8 \\ | \\ R_7 \end{matrix}$ dans lequel R_7 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_8 est un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$, le groupe $R_5\text{-CO}$ ou le groupe $R_6\text{-SO}_2$ où R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, ou bien R_7 et R_8 pris ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène; R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en $C_1\text{-}C_4$ ou alcoxy en $C_1\text{-}C_4$;

R_1 et R_4 pris ensemble peuvent également présenter un groupe méthylènedioxy; avec la condition que, lorsque R représente l'hydrogène, R_2 doit être le groupe $\text{CH}-\text{OR}_8$ où R_8 doit être le groupe $R_5-\text{CO}$

 R_7

ou le groupe $R_6-\text{SO}_2$ où R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus;

5 et leurs sels d'addition d'acides.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente l'hydrogène ou le groupe $R_5-\text{CO}$ dans lequel R_5 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , nitro, amino, mono-ou di-alkyl (en C_1-C_4)amino, phénylamino, phénylarnino substitué au noyau par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 et nitro ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 ; R_1 est choisi parmi les halogènes et les groupes alcoxy en C_1-C_4 , allyloxy et propargyloxy; R_2 peut représenter un radical alkyle en C_1-C_4 ou le groupe $\text{CH}-\text{OR}_8$

 R_7

dans lequel R_7 est l'hydrogène et R_8 est le groupe $R_5-\text{CO}$ où R_5 est tel que défini à la revendication 1; R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 ; avec la condition que, lorsque R est l'hydrogène, R_2 doit être le groupe $\text{CH}-\text{OR}_8$ où R_7 doit être l'hydrogène et R_8 le groupe $R_5-\text{CO}$

 R_7

où R_5 est tel que défini à la revendication 1; et leurs sels d'addition d'acides.

25 3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et représente un atome d'hydrogène ou un groupe $R_5-\text{CO}$ dans lequel R_5 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , phénylamino, alkyl(en C_1-C_4)amino, di-alkyl(en C_1-C_4)amino, phénylamino, phénylarnino substitué au noyau par un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 ou nitro; R_1 représente un halogène ou un groupe alcoxy en C_1-C_4 , R_2 représente un radical alkyle en C_1-C_4 ou le groupe $\text{CH}-\text{OR}_8$ dans lequel R_7 est l'hydrogène

 R_7

et R_8 représente un groupe $R_5-\text{CO}$ dans lequel R_5 est tel que défini

à la revendication 1; R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoxy en C₁-C₄; avec la condition que, lorsque R₁ est l'hydrogène, R₂ doit être le groupe CH-OR₈ où R₇

R₇ est l'hydrogène et R₈ est un groupe R₅-CO dans lequel R₅ est tel que défini à la revendication 1; et leurs sels d'addition d'acides.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I dans laquelle R peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote voisins et il représente le groupe R₅-CO dans lequel R₅ est un groupe alkyle en C₁-C₄, phényle, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, phénylamino, phénylamino substitué au noyau par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, ou nitro, ou un groupe alcoxy en C₁-C₄; R₁ représente un atome de chlore ou de fluor ou un groupe méthoxy ou éthoxy; R₂ représente un radical alkyle en C₁-C₄, R₃ peut être un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ou éthoxy et R₄ est un atome d'hydrogène; et leurs sels d'addition d'acides.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-acétyl-3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazole.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-acétyl-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 3-(3-méthoxyphényl)-5-(2-méthylphényl)-1-phénylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazole.

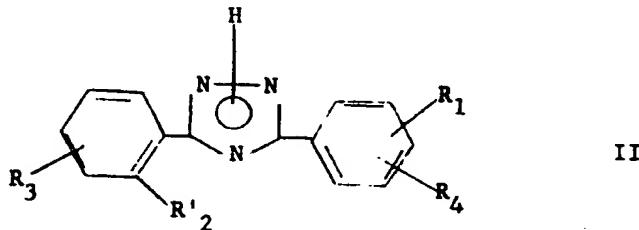
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 1-(2-chlorophénylcarbamoyl)-5-(2-éthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

30 9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 3-(2-éthylphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1-(4-méthylphénylcarbamoyl)-1H-1,2,4-triazole.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en 5-(2-acétoxyméthylphényl)-3-(3-méthoxyphényl)-1H-1,2,4-triazole.

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une proportion molaire d'un 1H-1,2,4-triazole 3,5-disubstitué de formule générale

5



10 dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus et R'₂ est un radical alkyle en C₁-C₄ ou le groupe CH-OR'₈ où R₇ est

 R_7

15 tel que défini ci-dessus et R'₈ peut être un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, ou bien R₇ et R'₈ pris ensemble peuvent représenter une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène, ou son sel de métal alcalin, avec 1-3 proportions molaires d'un agent acyant choisi parmi :

- a) un composé de formule R₅-CO-X ou R₆-SO₂-X où R₅ et R₆ sont tels que définis ci-dessus et X est un atome d'halogène ou un radical 1-imidazolylique, entre la température ambiante et la température de reflux, pendant environ 2 à 30 heures;
- b) un composé de formule (R₅-CO)-O-Y dans laquelle R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₂-C₄, alcynyle en C₂-C₄, benzyle, phényle, phényle substitué tel que défini ci-dessus, cinnamyle et halogénoalkyle en C₁-C₄ et Y est le même groupe R₅-CO où R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₂-C₄, alcynyle en C₂-C₄, benzyle, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle, halogénoalkyle en C₁-C₄ ou alcoxy en C₁-C₄, entre la température ambiante et la température de reflux, pendant environ 2 à 25 heures, pour obtenir des composés de formule I dans laquelle R est un radical R₅-CO où R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₂-C₄, alcynyle en C₂-C₄, phényle, phényle substitué comme défini ci-dessus, cinnamyle ou halogénoalkyle en C₁-C₄; R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus et R₂ peut être un groupe alkyle en C₁-C₄ ou le groupe CH-R'₈ où R₇ est tel que défini

 R_7

- ci-dessus et R₈ est un groupe alkyle en C₁-C₄ ou le groupe R₅-CO où R₅ est un groupe alkyle en C₁-C₄, alcényle en C₂-C₄, alcynyle en C₂-C₄, phényle, phényle substitué comme ci-dessus, benzyle, cinnamyle, ou halogénoalkyle en C₁-C₄, ou bien R₇ et R₈ pris ensemble
- 5 représentent une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène; et
- c) un isocyanate alcalin, un isocyanate d'alkyle en C₁-C₄ ou un isocyanate de phényle également substitué au noyau par 1 à 3 restes choisis indépendamment parmi les halogènes et les groupes alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, trifluorométhyle, cyano, nitro, amino, dialkyl(en C₁-C₄)amino, acyl(en C₂-C₄)amino et méthylènedioxy, pour obtenir des composés de formule I dans laquelle R est le groupe R₅-CO où R₅ est un groupe amino, alkylamino en C₁-C₄, phénylamino ou phénylamino substitué comme ci-dessus; R₁,
- 10 R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus et R₂ peut être un groupe alkyle en C₁-C₄ ou le groupe CH-OR₈ où R₇ est tel que défini ci-
- 15 dessus et R₈ est un groupe alkyle en C₁-C₄ ou le groupe R₅-CO où R₅ est un groupe amino, alkylamino en C₁-C₄, phénylamino ou phényl-amino substitué au noyau comme ci-dessus, ou bien R₇ et R₈ pris ensemble
- 20 représentent une liaison supplémentaire entre les atomes de carbone et d'oxygène; le procédé étant caractérisé en outre en ce que, si l'on désire des composés de formule I où R est l'hydro-gène, R₁, R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus et R₂ est le groupe CH-OR₈ où R₇ est tel que défini ci-dessus et R₈ représente
- 25 R₇
- le groupe R₅-CO ou le groupe R₆-SO₂ où R₅ et R₆ sont tels que définis ci-dessus, on soumet à une hydrolyse alcaline douce les composés correspondants de formule I où R est R₅-CO ou R₆-SO₂, préparés selon a), b), et c).
12. Nouveaux agents antireproduction pour les animaux à sang chaud, caractérisés en ce qu'ils consistent en 1-acyl-3,5-di-phényl-1H-1,2,4-triazoles selon la revendication 1 et leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.
- 30 13. Compositions vétérinaires, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un ingrédient actif selon la revendication 12 en combinaison avec un support acceptable en pharmacie.
- 35

2440364

40

14. Formes d'administration des compositions selon la revendication 13, caractérisées en ce que la dose unitaire contient environ 10 à 600 mg d'ingrédient actif, à raison d'environ 0,1 à 25 mg/kg de poids corporel.

THIS PAGE BLANK (USPTO)